

Vea las discusiones, estadísticas y perfiles de autores de esta publicación en: <https://www.researchgate.net/publication/357994624>

Supresión de la inmunidad innata por las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2: el papel de los G quadruplexes, exosomas y microARN

Preimpresión · Enero 2022

DOI: 10.22541/au.164276411.10570847/v1

CITASLEER

0342.573

4 Autores incluyendo:



Estefanía Seneff

Instituto de Tecnología de Massachusetts

292 PUBLICACIONES 9.002 CITAS

VER PERFIL



Greg Nigh

Salud de

8 PUBLICACIONES 133 CITAS

VER PERFIL



Anthony Kyriakopoulos

Laboratorio de Biotecnología nasco AD

42 PUBLICACIONES 1.042 CITAS

VER PERFIL

Algunos de los autores de esta publicación también están trabajando en estos proyectos relacionados:



Papel fisiológico de la taurina y derivados de la taurina [Ver proyecto](#)



COVID 19 [Ver proyecto](#)

El contenido de All que sigue a esta página fue subido por Stephanie Seneff el 26 de enero de 2022.

El usuario ha solicitado la mejora del archivo descargado.

Inmunosupresión innata por ARNm del SARS-CoV-2

Vacunas: El papel de los G-quadruplexes, exosomas y microARN

Stephanie Seneff¹, Greg Nigh², Anthony M. Kyriakopoulos³ y Peter A McCullough⁴

¹Científico investigador sénior, Laboratorio de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial, MIT,

Cambridge MA USA 02139

²Oncólogo naturopático, Immersion Health, Portland, OR 97214, Estados Unidos

³Director y Jefe de Investigación y Desarrollo, Nasco AD Biotechnology Laboratory, Departamento de Investigación y Desarrollo, Sachtouri 11, 18536, El Pireo, Grecia

⁴Consejero Médico Jefe, Truth for Health Foundation, Tucson, AZ USA.

Enero 21, 2022

Abstracto

Las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 se llevaron al mercado en respuesta a las crisis de salud pública ampliamente percibidas de Covid-19. La utilización de vacunas de ARNm en el contexto de las enfermedades infecciosas no tenía precedentes, pero los tiempos desesperados parecían requerir desesperación. Las vacunas de ARNm utilizan proteínas espigas codificantes de ARNm modificadas genéticamente. Estas alteraciones ocultan el ARNm de las defensas celulares, promueven una vida media biológica más larga para las proteínas y provocan una mayor producción general de proteínas espiga. Tanto la evidencia experimental como la observacional revelan una respuesta inmune muy diferente a las vacunas en comparación con la respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Como mostraremos, las modificaciones genéticas introducidas por la vacuna son probablemente la fuente de estas respuestas diferenciales. En este trabajo, presentamos la evidencia de que la vacunación, a diferencia de la infección natural, induce un profundo deterioro en la señalización del interferón tipo I, que tiene diversas consecuencias adversas para la salud humana. Te explicamos el mecanismo por el cual las células inmunes liberan en la circulación grandes cantidades de exosomas que contienen proteína espiga junto con microARN críticos que inducen una respuesta de señalización en las células receptoras en sitios distantes. También identificamos posibles perturbaciones profundas en el control regulatorio de la síntesis de proteínas y la vigilancia del cáncer. Se ha demostrado que estas alteraciones tienen un vínculo causal potencialmente directo con la enfermedad neurodegenerativa, la miocarditis, la trombocitopenia inmune, la parálisis de Bell, la enfermedad hepática, la alteración de la inmunidad adaptativa, aumento de la tumorigénesis y daño al ADN. Mostramos evidencia de informes de eventos adversos en la base de datos VAERS que apoya nuestra hipótesis. Creemos que una evaluación integral de riesgo/beneficio de las vacunas

de ARNm las excluye como contribuyentes positivos a salud pública, incluso en el contexto de la pandemia de Covid-19.

Introducción

La vacunación es un esfuerzo por utilizar material no patógeno para imitar la respuesta inmunológica de una infección natural, confiriendo así inmunidad en caso de exposición de patógenos. Este objetivo se ha perseguido principalmente mediante el uso de vacunas de organismos enteros y virus atenuados. El uso de fragmentos de virus o sus productos proteicos, conocidos como "vacunas de subunidades", ha sido más desafiante técnicamente [1]. En cualquier caso, una suposición implícita detrás del despliegue de cualquier campaña de vacunación es que la vacuna confiere los efectos de una "infección benigna", activando el sistema inmunológico contra la exposición futura, evitando al mismo tiempo los impactos en la salud de la infección real.

Gran parte de la literatura sobre esto relacionada con COVID-19 sugiere que la respuesta inmune a la vacunación basada en ARNm es similar a la infección natural. Un estudio de preimpresión encontró "alta inmunogenicidad de la vacuna BNT162b2 [Pfizer] en comparación con la infección natural". Los autores encontraron que había muchas similitudes cualitativas a través de diferencias cuantitativas [2]. Jhaveri (2021) sugiere que las vacunas de ARNm hacen lo que hace la infección con el virus: "La proteína se produce y se presenta de la misma manera que la infección natural" [3]. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos argumentan en base a los títulos de anticuerpos generados por la infección previa frente a la vacunación, además de la producción de células B de memoria, para argumentar que la respuesta inmune a la vacunación es análoga a la respuesta a la infección natural [4]. Es esta similitud en la respuesta inmune humoral a la vacunación frente a la infección natural, junto con los datos de ensayo y observacionales que demuestran un menor riesgo de infección después de la vacunación, lo que se erige como la justificación para la campaña de vacunación masiva.

En este artículo exploramos la literatura científica que sugiere que la vacunación con una vacuna de ARNm inicia un conjunto de eventos biológicos que no solo son diferentes de los inducidos por la vacunación, sino que son de varias maneras demostrablemente una contribución contraproducente, a la competencia inmune a corto y largo plazo y a la función celular normal. Ahora se ha demostrado que estas vacunas regulan a la baja las vías críticas relacionadas con la vigilancia del cáncer, el control de infecciones y la homeostasis celular. Se introducen en el cuerpo material genético altamente modificado. Una preimpresión de medRxiv ha revelado una diferencia notable entre las características de la respuesta inmune a una infección con SARS-CoV-2 en comparación con la respuesta inmune a una vacuna de ARNm contra COVID-19 [5]. El análisis diferencial de la expresión génica de las células dendríticas periféricas reveló una dramática regulación al alza de los interferones tipo I y tipo II (IFN) en pacientes con COVID-19, pero no en los vacunados. Una observación notable que hicieron fue que había una expansión de células madre y progenitoras hematopoyéticas circulantes (HSPC) en pacientes con COVID-19, pero esta expansión estuvo notablemente ausente después de la vacunación. Tampoco se observó una sorprendente expansión en los plasmablastos circulantes observados en pacientes con COVID-19 en los vacunados. Todas estas observaciones son consistentes con la idea de que las vacunas suprimen activamente la señalización de IFN tipo I, como discutiremos a continuación. En este artículo nos centraremos ampliamente, aunque no exclusivamente, en los IFN tipo I inducidos por la vacunación. La presión ascendente y la mirada de efectos aguas abajo que esto tiene en la cascada de señalización relacionada.

Dado que los ensayos preclínicos a largo plazo y de seguridad de fase I se combinaron con ensayos de fase II, luego se combinaron los ensayos de fase II y III [6]; y dado que incluso aquellos fueron terminados temprano y los brazos de placebo recibieron las inyecciones, miramos al sistema de farmacovigilancia y publicamos informes para las señales de seguridad. Al hacerlo, encontramos que esa evidencia no es alentadora. La respuesta biológica a la vacunación con ARNm tal como se emplea actualmente no es demostrablemente como la infección natural. En este trabajo ilustraremos esas diferencias, y describiremos los procesos inmunológicos y patológicos que esperamos que se inicien por la vacunación con ARNm. Conectaremos estos efectos fisiológicos subyacentes con morbilidades realizadas y aún por observar. Consideramos que la implementación de vacunas de refuerzo a gran escala hará que todos estos problemas sean solo más agudos, y servirá para erosionar aún más la competencia inmune antiviral y la vigilancia y protección innatas del cáncer para la población mundial sometida a estos refuerzos repetidos.

Las vacunas de ARNm fabricadas por Pfizer/BioNTech y Moderna han sido vistas como un aspecto esencial de nuestros esfuerzos para controlar la propagación de COVID-19. Países de todo el mundo han estado

promoviendo agresivamente programas de vacunación masiva con la esperanza de que tales esfuerzos finalmente puedan reducir la pandemia en curso y restaurar la normalidad. Los gobiernos parecen reticentes a considerar la posibilidad de que estas inyecciones puedan causar daños de maneras inesperadas, y especialmente que tal Arm podría incluso superar los beneficios logrados en la protección contra enfermedades graves. Ahora está claro que los anticuerpos inducidos por las vacunas se desvanecen en tan solo 3 a 10 semanas después de la segunda dosis [7], de modo que se aconseja a las personas que busquen vacunas de refuerzo a intervalos regulares [8]. También se ha hecho evidente que variantes que emergen rápidamente como la cepa Delta y ahora la cepa Omicron están mostrando resistencia a los anticuerpos inducidos por las vacunas, a través de mutaciones en la proteína espiga [9]. Además, ha quedado claro que las vacunas no previenen la propagación de la enfermedad, sino que solo se puede afirmar que reducen la gravedad de los síntomas [10]. Un estudio que comparó las tasas de vacunación con las tasas de infección por COVID-19 en 294 condados de los Estados Unidos a principios de septiembre de 2021, no encontró correlación entre los dos, lo que sugiere que estas vacunas no protegen de la propagación de la enfermedad [11]. Con respecto a la gravedad de los síntomas, incluso este aspecto está empezando a estar en duda, como lo demuestra un brote en un hospital de Israel que provocó la muerte de cinco pacientes hospitalizados completamente vacunados [12]. Del mismo modo, Brosh Nissimov et.al. (2021) informó que 34/152 (22%) de los pacientes completamente vacunados entre 17 hospitales israelíes murieron de COVID-19 [13].

La creciente evidencia de que las vacunas hacen poco para controlar la propagación de la enfermedad y que su efectividad disminuye con el tiempo hace que sea aún más imperativo evaluar el grado en que las vacunas podrían causar daño. Que las vacunas de ARNm de proteína espiga modificada por sars-CoV-2 tienen impactos biológicos es incuestionable. Aquí intentamos distinguir esos impactos de la infección natural y establecer un marco mecanicista que vincule esos impactos biológicos únicos con las patologías ahora asociadas con la vacunación. Reconocemos que los vínculos causales entre los efectos biológicos iniciados por la vacunación con ARNm y los resultados adversos no se han establecido en la gran mayoría de los casos.

2. Interferones: una visión general con atención a la vigilancia del cáncer

Descubierto en 1957, el interferón (IFN) se ganó su nombre con el reconocimiento de que las células desafiadas por el virus atenuado de la influenza A crearon una sustancia que "interfirió con" una infección posterior por un virus vivo [14]. Ahora se entiende que el IFN representa una familia muy grande de proteínas inmunomoduladoras, divididas en tres tipos, designados como tipo I, II y III en función de los receptores con los que interactúa cada IFN. El IFN tipo I incluye tanto el IFN- α como el IFN- β , y este tipo es el más diverso, dividiéndose en diecisiete subtipos. El IFN- α solo tiene subtipos de trece actualmente identificados, y cada uno de ellos se divide en múltiples categorías [15]. Los IFN de tipo I desempeñan un papel importante en la respuesta inmune a múltiples factores estresantes. De hecho, han disfrutado de valor terapéutico clínico como una opción de tratamiento para una variedad de enfermedades y afecciones, incluidas infecciones virales, tumores sólidos, trastornos mieloproliferativos, neoplasias hematopoyéticas y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple [16].

Como grupo, los IFN desempeñan funciones extremadamente complicadas y pleiotrópicas que se coordinan y regulan a través de la actividad de la familia de factores reguladores de IFN, o IRF [17]. IRF9 está más directamente involucrado en la inmunidad antiviral y antitumoral y la regulación genética [18-20].

Estrechamente relacionadas con esto están las células dendríticas plasmocitoides (pDC), un tipo raro de célula inmune que circula en la sangre pero migra a los órganos linfoides periféricos durante una infección viral.

Responden a una infección viral regulando fuertemente la producción de IFN tipo I. El IFN- α liberado en los ganglios linfáticos induce B células para diferenciarse en plasmablastos. Posteriormente, la interleucina-6 (IL-6) induce a los plasmablastos a evolucionar en células plasmáticas secretoras de anticuerpos [21]. Por lo tanto, los IFN desempeñan un papel fundamental tanto en el control de la proliferación viral como en la inducción de la producción de anticuerpos. Fundamental para la inmunidad antiviral y anticancerígena, IFN- α es producido por macrófagos y linfocitos cuando se enfrenta a una infección viral o bacteriana o se encuentra con células tumorales [22]. Su papel como potente terapia antiviral ha sido reconocido en el tratamiento de las complicaciones de la hepatitis C [23], la infección por citomegalovirus [24], la infección crónica activa por el virus del Ébola [25], la enfermedad inflamatoria intestinal asociada con la infección por el virus del herpes [26], y otros.

La alteración de la señalización de IFN tipo I está relacionada con muchos riesgos de enfermedad, especialmente el cáncer, ya que la señalización de IFN tipo I suprime la proliferación de virus y células cancerosas al detener el ciclo celular, en parte a través de la regulación al alza de p53, un gen supresor de tumores y varios inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina [27,28]. El IFN- α también induce la presentación de antígenos de clase 1 de histocompatibilidad mayor (MHC) por las células tumorales, lo que hace que el sistema de vigilancia del cáncer las reconozca más fácilmente [29,30]. La gama de efectos anticancerígenos iniciados por la producción de IFN- α es sorprendente y se produce a través de mecanismos directos e indirectos. Los efectos directos incluyen la detención del ciclo celular, la inducción de la diferenciación celular, el inicio de la apoptosis, la activación del asesino natural y las células T CD8 +, y otros [31].

Los efectos anticancerígenos indirectos se llevan a cabo predominantemente a través de la activación de la transcripción génica del transductor de señal de la quinasa Janus y la vía activadora de la transcripción (JAK / STAT). La unión de IFN- α en la superficie celular inicia JAK, una tirosina quinasa, para fosforilar STAT1 y STAT2 [32]. Una vez fosforilados, estos STATs forman un complejo con IRF9, uno de una familia de IRFs que desempeñan una amplia gama de funciones en la regulación del oncogén y otras funciones celulares [33]. Es este complejo, llamado factor 3 del gen estimulado por IFN (ISGF3), el que se traduce en el núcleo celular para mejorar la expresión de al menos 150 genes [31]. Se ha sugerido que IRF9 es el miembro principal de la familia de proteínas IRF responsables de la activación de los efectos antiproliferativos de IFN- α , y que parece ser su unión al receptor 1 y 2 del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL)1 y 2 (TRAIL-R1/2) [34]. IRF7 es otro miembro crucial de la familia IRF de proteínas involucradas temprano en la respuesta a una infección viral. Normalmente se expresa en cantidades bajas, pero es fuertemente inducido por ISGF3. IRF7 también se somete a fosforilación de serina y translocación nuclear para activar aún más la respuesta inmune. IRF7 tiene una vida media muy corta, por lo que su proceso de inducción de genes es transitorio, tal vez a la sobreexpresión de IFN [35].

Una vez que TRAIL está unido por IRF9, es capaz de actuar como un ligando para el Receptor de muerte 4 (DR4) o DR5, iniciando una cascada de eventos que involucran la producción de caspasa 8 y caspasa 3, y finalmente desencadenando la apoptosis [36]. La regulación de esta vía, a través de la supresión de IFN- α o IRF9 y la falla resultante para unirse a TRAIL-R, se ha asociado con varias neoplasias hematológicas malignas [37], y se ha demostrado que aumenta el potencial metastásico en modelos animales de melanoma, cáncer colorrectal y linfoma [38].

IFN- α inicia y orquesta una amplia gama de funciones de supresión del cáncer. Dunn et al. (2005) demostraron que el IFN- α desempeña un papel activo en la inmunomodulación del cáncer, siendo su locus de acción las células hematopoyéticas que están "programadas" a través de la unión a IFN- α para la vigilancia tumoral [39]. Es a través de las interacciones extremadamente complejas entre las IFN de tipo I y las IRF7 e IRF9 en particular que se llevan a cabo una gran cantidad de efectos antiproliferativos. Esto se evidencia por el gran número de estudios que muestran un aumento del crecimiento tumoral y / o metástasis asociadas con un gran número de tipos de cáncer.

Por ejemplo, Bidwell et al. (2012) encontraron que, entre más de 800 pacientes con cáncer de mama, aquellas con alta expresión de genes regulados por IRF7 tenían significativamente menos metástasis óseas, y proponen una evaluación de estos IRF7-relfirmas genéticas atadas como una forma de predecir a los que están en mayor riesgo [40]. También se ha demostrado que el uso de microARN para atacar la expresión de IRF7 mejora la proliferación e invasión de células de cáncer de mama *in vitro* [41]. Zhao et al. (2017) encontraron un papel similar para IRF7 en relación con metástasis óseas en un modelo de ratón de cáncer de próstata [42]. Con respecto al mecanismo anticancerígeno detrás de la expresión de IRF7, Solis et al. (2006) encontraron que IRF7 induce la transcripción de múltiples genes y la traducción de su producción de proteínas aguas abajo, incluyendo TRAIL, IL-15, ISG-56 y CD80, con las implicaciones terapéuticas observadas [43].

IRF9 también tiene un papel central que desempeñar en la vigilancia y prevención del cáncer. Erb et al. (2013) demostraron que IRF9 es el mediador a través del cual IL-6 aumenta los efectos antiproliferación de IFN- α contra las células de cáncer de próstata [44]. Tian et al. (2018) encontraron que IRF9 es un regulador negativo clave de la proliferación de células de leucemia mieloide aguda y la evasión de la apoptosis [45]. Lo hace, al menos en parte, a través de la acetilación de la proteína reguladora maestra p53.

Tanto el IFN- α como el IRF9 también son aparentemente necesarios para las propiedades preventivas del cáncer de un gen BRCA2 completamente funcional. En un estudio presentado como resumen en la Primera Conferencia Internacional de AACR sobre Fronteras en la Investigación Básica del Cáncer, Mittal y Chaudhuri (2009) describen un conjunto de experimentos que muestran por primera vez que la expresión de BRCA2 conduce a un aumento de la producción de IFN- α y aumenta la vía de transducción de señales que resulta en la complejación de IRF9, STAT1 y STAT2 descritos anteriormente [46]. Dos años antes, Buckley et al. (2007) habían establecido que BRCA1 en combinación con IFN- γ promueve IFN tipo I y la producción posterior de IRF7, STAT1 y STAT2 [47]. Por lo tanto, los genes regulatorios del cáncer extremadamente importantes BRCA1 y BRCA2 se basan en IRF7 e IRF9, respectivamente, para llevar a cabo sus efectos protectores.

En una preimpresión, Mamoor (2020) utilizó el análisis de expresión génica para determinar que la infección con SARS-CoV-1 (en ratones) o MERS-CoV (*in vitro*) conduce a una mayor producción de IRF7 e IRF9, y el autor especula que "IRF7 e IRF9 pueden ser importantes para la defensa inmune del SARS-CoV-2 en humanos". [48] Esta especulación es confirmada de alguna manera por Rasmussen et al. (2021), quienes revisaron la evidencia convincente de que las deficiencias de IRF7 o IRF9 conducen a un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave por COVID-19 [49]. Es importante destacar que también señalan que la evidencia sugiere que los IFN tipo I desempeñan un papel singularmente importante en la inmunidad protectora contra la enfermedad COVID-19, un rol que comparten múltiples citoquinas en la mayoría de las otras enfermedades virales, incluida la gripe.

Como se discutirá con más detalle a continuación, la proteína espiga del SARS-CoV-2 modifica la producción de exosomas de la célula huésped. La transfección de células con el gen espiga y la producción de proteína espiga subsecuente da como resultado que esas células generen exosomas que contienen microARN que suprimen la producción de IRF9 mientras activan una gama de transcripciones de genes proinflamatorios [50]. Dado que estas vacunas están diseñadas específicamente para inducir una producción alta y ovante de proteínas espiga, las implicaciones son ominosas. Como se describió anteriormente, la inhibición de IRF9 suprimirá TRAIL y todos sus efectos reguladores e inductores de apoptosis aguas abajo. También se debe esperar que la supresión de IRF9 a través de microARN exosomal afecte los efectos protectores del cáncer de la actividad del gen BRCA2, que depende de esa molécula para su actividad como se describió anteriormente. Los cánceres asociados a BRCA2 incluyen cáncer de mama, de trompas de Falopio y de ovario para las mujeres, cáncer de próstata y de mama para los hombres, leucemia mieloide aguda en niños y otros [51].

También se ha demostrado que la vacunación suprime tanto IRF7 como STAT2 [52]. Se puede esperar que esto interfiera con los efectos protectores contra el cáncer de BRCA1 como se describió anteriormente. Los cánceres asociados con la actividad deteriorada de BRCA1 incluyen cáncer de mama, útero y ovario en mujeres; cáncer de próstata y de mama en hombres; y un aumento modesto en el cáncer de páncreas tanto para hombres como para mujeres [53].

La reducción de la expresión de BRCA1 está relacionada tanto con el cáncer como con la neurodegeneración. BRCA1 es un gen bien conocido de susceptibilidad al cáncer de mama. BRCA1 inhibe la proliferación de células de cáncer de mama a través de la activación de SIRT1 y la posterior supresión del receptor de andrógenos [54]. En un estudio realizado por Suberbielle et al. (2015), se encontraron niveles reducidos de BRCA1 en los cerebros de pacientes con Alzheimer [55]. Además, los experimentos con la eliminación de BRCA1 neuronal en el giro dentado de ratones mostraron que las roturas de doble cadena de ADN aumentaron, junto con la contracción neuronal y las deficiencias en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

El análisis detallado en un estudio de caso reciente en un paciente diagnosticado con una forma rara de linfoma llamada linfoma angioinmunoblástico de células T proporcionó pruebas sólidas de una progresión rápida inesperada de las lesiones linfomatosas después de la administración del BNT162b2 inyección de refuerzo de ARNm [56]. Las comparaciones de métricas detalladas para lesiones hipermetabólicas realizadas inmediatamente antes y 21 días después del refuerzo de la vacuna revelaron un aumento de cinco veces después de la vacuna, con la prueba posterior al refuerzo revelando un actividad 2 veces mayor en la axila derecha en comparación con la izquierda. La vacuna había sido inyectada en el lado derecho. Vale la pena señalar a este respecto que las neoplasias linfoides malignas se han asociado con la supresión de TRAIL R1 [57].

Dada la importancia universalmente reconocida del funcionamiento óptimo de BRCA1/2 para la prevención del cáncer y dado el papel central de la vía de transducción de señales TRAIL para la vigilancia adicional del cáncer, la supresión de IRF7 e IRF9 a través de la vacunación y la posterior producción de proteína de pico es extremadamente preocupante para el control del cáncer a largo plazo en poblaciones inyectadas.

3. Consideraciones en el diseño de vacunas de ARNm

El objetivo principal de los desarrolladores de las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 era diseñar una vacuna que pudiera inducir una respuesta de anticuerpo robusta a la proteína espiga. Los anticuerpos preexistentes contra la proteína espiga deberían hacer que los virus invasores se eliminen rápidamente antes de que puedan invadir las células huésped, deteniendo así el proceso de la enfermedad desde el principio. Como lo afirma sucintamente Kaczmarek et al. (2021) [58]:

"La razón detrás de la vacunación es proporcionar a cada persona vacunada protección contra el virus SARSCoV-2. Esta protección se logra estimulando el sistema inmunológico para producir anticuerpos contra el virus y desarrollar linfocitos que retengan la memoria y la capacidad de combatir el virus durante mucho tiempo".

Las vacunas generalmente dependen de adyuvantes como el aluminio y el escualeno para provocar que las células inmunes migren al sitio de inyección inmediatamente después de la vacunación. En la historia del desarrollo de la vacuna de ARNm, inicialmente se esperaba que el ARNm en sí pudiera servir como su propio adyuvante. Esto se debe a que las células humanas reconocen el ARN viral como extraño, y esto conduce a una regulación al alza de los IFN de tipo I, mediados a través de receptores como TLR3, TLR7 y TLR8 [59].

Sin embargo, con el tiempo se hizo evidente que había problemas con este enfoque, tanto porque la reacción intensa podría causar síntomas similares a los de la gripe como porque el IFN- α podría lanzar una respuesta en cascada que conduciría a la descomposición del ARN mensajero antes de que pudiera producir cantidades adecuadas de proteína espiga para inducir una respuesta inmune [60]. Un gran avance se produjo cuando se descubrió experimentalmente que el ARNm que codifica para la proteína espiga podría modificarse de maneras específicas que esencialmente engañarían a las células humanas para que lo reconocieran como ARN humano inofensivo. Un artículo seminal de Karik'o et al. (2005) demostró a través de una serie de experimentos *in vitro* que una simple modificación del ARNm tal que todas las uridinas fueran reemplazadas por pseudouridina podría reducir drásticamente la activación inmune innata contra el ARNm exógeno [59]. Andries et al. (2015) descubrieron más tarde que la 1-metilpseudouridina como reemplazo de la uridina era incluso más efectiva que la pseudouridina y esencialmente podía abolir la respuesta TLR al ARNm, previniendo la activación de las células dendríticas derivadas de la sangre [61]. Esta modificación se aplica tanto en las vacunas de ARNm en el mercado [62].

Para un diseño exitoso de la vacuna de ARNm, el ARNm debe encapsularse en partículas cuidadosamente construidas que puedan proteger el ARN de la degradación por ARN despolimerasas. Las vacunas de ARNm se formulan como nanopartículas lipídicas que contienen colesterol y fosfolípidos, con el ARNm modificado completado con una columna vertebral lipídica de polietilenglicol (PEG) altamente modificada para promover su liberación temprana del endosoma y lo protege de la degradación [63]. La maquinaria biológica existente de la célula huésped es cooptada para facilitar la producción natural de proteínas a partir del ARNm a través de la absorción endosomal de una partícula lipídica [63]. También se agrega un lípido catiónico sintético, ya que se ha demostrado experimentalmente que funciona como un adyuvante para atraer células inmunes al sitio de inyección y facilitar el escape endosomal. De Beuckelaer et al. (2016) observaron que "condensar el ARNm en lipoplexos catiónicos aumenta la potencia de la vacuna de ARNm evocada la respuesta de las células T en varios órdenes de magnitud". [60] Otra modificación importante es que reemplazaron el código de dos aminoácidos adyacentes en el genoma con códigos de prolina, lo que hace que la proteína espiga permanezca en una forma estabilizada de prefusión [64].

La espiga proteína mRNA se "humaniza" aún más con la adición de una tapa metilada con guanina, regiones no traducidas (UTR) de 3' y 5' copiadas de las de las proteínas humanas, y finalmente una larga cola de poli(A) para estabilizar aún más el ARN [65]. En particular, los investigadores hábilmente han seleccionado el 3'UTR tomado de globinas que son producidas en grandes cantidades por los eritrocitos, ya que es muy eficaz para proteger el ARNm de la degradación y mantener la producción sostenida de proteínas [66]. Esto es de esperar,

ya que eritrocitos no tienen núcleo, por lo que no pueden reemplazar los ARNm una vez que son destruidos. Tanto la vacuna de Moderna como la de Pfizer adoptaron un 3'UTR de globinas, y la vacuna de Pfizer también utiliza una globina 5'UTR ligeramente modificada [67]. De Beuckelaer et al. (2016)) resumió acertadamente las consecuencias de tales modificaciones de la siguiente manera:

"En los últimos años, las mejoras técnicas en la forma *en* que se preparan los ARNm IVT [transcritos in vitro] (modificaciones de la tapa de 5', contenido optimizado de GC, colas de poliA mejoradas, UTR estabilizadoras) han aumentado la estabilidad de los ARNm IVT hasta tal punto que la expresión de proteínas ahora se puede lograr durante días después de la administración directa *in vivo* del ARNm". [60]

Sin embargo, la formación optimizada de la tapa analógica de los ARNm sintéticos inevitablemente obliga a las células receptoras a someterse a una traducción prolongada dependiente de la tapa, ignorando las demandas homeostáticas de la fisiología celular [65]. La metilación de la tapa 2' O llevada a cabo por la metiltransferasa de la tapa 2' O (CMTR1) sirve como un motivo que marca el ARNm como "propio", para evitar el reconocimiento por las proteínas de unión al ARN inducidas por IFN [68]. Por lo tanto, el ARNm en las vacunas, equipado con el motivo de metilación cap 2' O, evade la detección como una invasión viral. Además, el ímpetu abrumador para que las células realicen un enfoque único y artificial de acuerdo con el tapado robusto y las metilaciones sintéticas de los ARNm en las vacunas se asocia fundamentalmente con la progresión de la enfermedad debido a la señalización diferencial en lugar de normal de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) [69].

El proceso regulador que controla la traducción del ARNm es extremadamente complejo y está muy perturbado en el contexto de las vacunas de ARNm [65,69]. Brevemente, la idea es que las vacunas de ARNm logren el objetivo previsto (es decir, la producción de la proteína espiga modificada) a través de una estrategia de stealth que evita la respuesta inmunológica natural a la infección viral de tipo ARN. Las nanopartículas lipídicas inyectadas que contienen ARNm se llevan al interior de la célula a través de la endocitosis. El ARNm escapa de su portador lipídico y migra al ribosoma, donde se traduce abundantemente en su producto proteico final, siguiendo un programa optimizado para producir grandes cantidades de una proteína específica durante un período prolongado de tiempo. Estas proteínas espiga modificadas siguen una de las tres vías principales. Los somes se degradan proteolíticamente y los fragmentos están unidos por moléculas MHC de clase I para la presentación superficial a células T citotóxicas. Una segunda vía hace que esos mismos fragmentos de espiga se unan a las moléculas MHC de clase II, se muevan a la superficie celular y activen los celtas T-helper. Una vía final tiene proteínas de espiga solubles extruidas de la célula en exosomas, donde pueden ser reconocidas por anticuerpos específicos de espiga activados por células B [70].

Al final, es a través de la utilización de nanolípidos y una sofisticada tecnología de ARNm que se evade la respuesta inmune normal al ARN exógeno para producir una fuerte respuesta de anticuerpos contra un virus de ARN exógeno.

4. Enriquecimiento de GC y estructuras potenciales de G4 (pG4) en ARNm de vacunas

Recientemente, los miembros de nuestro equipo investigaron posibles alteraciones en la estructura secundaria de los ARNm en las vacunas contra el SARSCoV-2 debido a la optimización de codones de las transcripciones sintéticas de ARNm [71]. Este estudio ha demostrado que existe un enriquecimiento significativo del contenido de GC en los ARNm en las vacunas (53% en Pfizer BNT 162b2 y 61% en Moderna mRNA-1273) en comparación con el ARNm nativo del SARS-CoV-2 (36%). El contenido enriquecido de GC de los ARNm es el resultado de la optimización del codón realizada durante el desarrollo de los ARNm utilizados en las vacunas contra el SARS-CoV-2, aparentemente sin determinar el efecto sobre las estructuras secundarias, particularmente la formación del cuádruple G [71].

La optimización de codones describe la producción de polipéptidos y proteínas sintéticos optimizados para codones utilizados en terapias biotecnológicas (como el uso de ARNm sintéticos). d para la vacunación contra el SARS-CoV-2). Las asignaciones de codones alterados dentro de la plantilla de ARNm aumentan drásticamente la cantidad de polipéptidos y / o proteínas producidas [72]. El reemplazo de codones sinónimo también resulta en un cambio en la regulación multifuncional y las funciones estructurales de las proteínas resultantes [73]. Por esta razón, se ha advertido contra la optimización del codón debido a sus consiguientes cambios que causan perturbaciones en la conformación secundaria de productos proteicos con efectos potencialmente

devastadores en elir inmunogenicidad, eficacia y función resultantes [74,75]. En particular, varias enfermedades humanas son el resultado de polimorfismos de nucleótidos sinónimos [76].

En un experimento en el que las versiones ricas en GC y pobres en GC de las transcripciones de ARNm para la proteína de choque térmico 70 se configuraron en el contexto de promotores idénticos y secuencias UTR, se encontró que los genes ricos en GC se expresaron varias veces a más de cien veces más eficientemente que sus contrapartes pobres en GC [77]. Esto se debe en parte a que todos los codones de mamíferos preferidos tienen nucleótidos G o C en la tercera posición. También está bien documentado que los elementos ricos en UA en los UTR de 3' pueden desestabilizar el ARNm [78]. Lo que puede ser de particular preocupación es el hecho de que el contenido de enriquecimiento de GC en los ARNm de las vacunas da como resultado una capacidad tal vez mayor para posibles formaciones de G quadruplex (pG4) en estas estructuras, y esto podría causar la aparición de enfermedades neurológicas [79]. Sorprendentemente, la secuencia genética de la proteína priónica humana (PrP) contiene múltiples motivos formadores de G4, y su presencia puede ser el eslabón perdido en la conversión inicial de PrP a la forma mal plegada, PrPsc [80]. La unión de PrP a su propio ARNm puede ser la semilla que hace que la proteína se pliegue mal. Esta observación es particularmente preocupante a la luz del hecho de que la proteína espiga tiene características similares a las de los priones. [81].

Por un lado, el contenido de GC tiene un papel clave en la modulación de la eficiencia de traducción y el control de la expresión de ARNm en mamíferos [82]. Especialmente durante la iniciación de la traducción, el contenido de GC que opera como un elemento de ARNm de acción cis orquesta la unión del complejo ribosómico de preiniciación 43S y, posteriormente, el ensamblaje del complejo del factor de iniciación de la traducción eucariota 4EF (eIF4F). Un ejemplo representativo de este sistema en acción es la regulación de la α y la expresión del ARNm de globina β a través de las regiones no traducidas de 5' (5'UTRs) [82].

Por otro lado, la presencia de pG4s en los ARN está implicada en la biología del cáncer como determinantes clave de la regulación de las proteínas de unión al ARN G4 como la helicasa [83]. Generalmente, los cuadrúplex G en los ARN tienen funciones esenciales en a) la regulación de la expresión génica, b) la localización de proteínas ribonucleares, c) la localización del ARNm y d) la regulación de la expresión proto-oncogénica [84].

Con respecto al SARS-CoV-2, los estudios relevantes revelan similitudes abrumadoras entre los pG4 del SARS-CoV-2, incluso en el ARN que codifica para la proteína espiga, y los secuenciados en el transcriptoma humano [85]. Por lo tanto, se puede inferir que los ARNm sintéticos en vacunas que llevan más estructuras pG4 en su secuencia codificante para la proteína espiga amplificarán y agravarán la posible desorganización post-transcripcional debido al ARN enriquecido con G4 durante la infección natural por SARS-CoV-2. Además, la proteína de unión a ácido nucleico celular (CNBP), que es la principal proteína celular que se une al genoma de ARN del SARS-CoV-2 en células infectadas por humanos [86], se une y promueve el despliegue de los G4 del SARS-CoV-2 formados por hebras de plantilla de sentido positivo y negativo del genoma de ARN del SARS-CoV-2. Una modulación similar de CNBP en el ARNm G4 de la vacuna y la promoción del equilibrio G4 hacia conformaciones desplegadas crean condiciones favorables para la unión al miARN, y esto tendrá un impacto directo en la regulación dependiente del miRNA de la expresión génica [87].

Los ARN de sentido negativo son moléculas intermedias producidas por el complejo de replicasa transcriptasa (RTC) formado por las proteínas no estructurales de los coronavirus (incluido el SARS-COV-2) para proporcionar eficiencia en la replicación y transcripción [88,89]. Esto, sin embargo, introduce otra complicación potencialmente grave asociada con la vacunación. La coinfección con otros virus de ARN de sentido negativo como la hepatitis C [90] o la infección por otros coronavirus contemporáneos con los períodos de vacunación proporcionaría la maquinaria necesaria de RTC para reproducir los intermedios de sentido negativo de los ARNm sintéticos y, por lo tanto, amplificar la presencia de pG4 mediante plantillas de sentido negativo. Esto resultaría en una mayor desregulación epitranscriptómica [91].

Resumiendo el tema hasta este punto, el enriquecimiento del contenido de GC en el ARNm de la vacuna conducirá inevitablemente a un aumento en el contenido de pG4 de las vacunas. Esto, a su vez, conducirá a la desregulación del sistema de unión a la proteína G4RNA y a una amplia gama de posibles patologías celulares

asociadas a la enfermedad, incluida la supresión de la inmunidad innata, la neurodegeneración y la transformación maligna [83].

Una vez que se produce la desregulación posttraduccional debido a la aparición de nuevas estructuras G4 introducidas por la vacunación, surge otra cuestión importante relacionada con la regulación del miRNA y las pG4. En las estructuras de miRNA, se identifican cientos de secuencias de pG4 [92]. En la conformación desplegada, ya que durante la unión a sus respectivos objetivos en secuencias de 3' a 5' de ARNm, los miRNAs desactivan la traducción de sus respectivos ARNm objetivo. Alternativamente, cuando está en presencia de un ligando G4, la traducción de su objetivo mSe promueven los ARN [93]. Además, un gran número de sitios de unión a miRNA putativos se superponen con G4s en UTRs de 3' de ARNm, ya que hay al menos 521 miRNAs específicos que se predice que se unirán a al menos uno de estos G4s. En general, 44,294 G4-miRNA potencial aglutinación de sitios han sido rastreados para poseer supuestos G4 superpuestos en humanos [87].

Como se describe en otra parte, durante la traducción celular de los ARNm de las vacunas, se producirá un mayor ensamblaje de una serie de helicasas de proteínas de unión al ARN, como eIF4A unida a eIF4G [65]. La presencia de un aumento de pG4 en los ARNm sintéticos puede amplificar potencialmente la unión de proteínas de unión al ARN y miARN. Esta forma de apiñamiento molecular de componentes proteicos (helicasas) con gran afinidad por la unión a G4 [87] disminuirá el adormecimiento de las proteínas de unión al ARN que se unen a los G4 normalmente disponibles para la regulación del miARN. Esta pérdida de proteínas de unión al ARN, así como la disponibilidad de miRNA para la regulación mediante la unión a G4s puede alterar drásticamente la regulación traslacional de los miRNAs presentes en las células y, por lo tanto, interrumpir la regulación esencial de la expresión de oncogén. Un ejemplo es la regulación dependiente de p16 de la proteína supresora de tumores p53 [87,94].

Este proceso es extremadamente complicado, pero equivale a la homeostasis celular. Así que, de nuevo, merece ser resumido. Si las pG4 se acumulan, como se esperaría con una mayor cantidad de contenido de GC en el ARNm de la vacuna, esto tendría un efecto de aumentar las estructuras potenciales de G4 disponibles durante los eventos de traducción y esto puede afectar la regulación post-transcriptional de miRNA. Esto, a su vez, favorecería una mayor expresión de los oncogenes relacionados con una variedad de cánceres o conduciría a las células a la apoptosis y la muerte celular [95]. El estudio de caso descrito anteriormente en este artículo apoya firmemente la hipótesis de que estas inyecciones inducen una progresión acelerada del linfoma en las células B foliculares [56].

Los patrones de reconocimiento de unión a miRNA son imperfectamente complementarios a sus regiones objetivo, y por esta razón se les conoce como "reguladores maestros", ya que un miRNA afecta a una gran cantidad de objetivos diferentes [92]. La multitud de pG4 en el ARNm de la vacuna actuaría predeciblemente como señuelos, distrayendo a los miRNAs de su función normal en la regulación de la expresión de proteínas humanas. El aumento de los objetivos G4 debido a la vacuna y disminuye la disponibilidad de miRNAs para dirigirse a los G4 expresados en humanos para la regulación de la expresión génica. Esto puede resultar en una regulación a la baja de la expresión de miRNA que está implicada en la patología cardiovascular [96], el inicio de la neurodegeneración [97] y / o la progresión del cáncer [98].

En la mayoría de los aspectos dentro de la maquinaria epitranscriptómica, los miRNAs están involucrados en la represión de la traducción. Un ejemplo, vital para la limpieza celular normal es el de Mouse double minute 2 homolog (MDM2), una proteína reguladora negativa física de p53. P53 en sí mismo se considera el regulador maestro de la red de supresión de tumores celulares de los genes. P16 controla la expresión de muchos miRNAs, y, a través de miR-141 y miR-146b-5p uniéndose a MDM2 mRNA, induce la regulación negativa de MDM2, thus permitiendo la ubiquitinación p53 y la promoción de la supervivencia celular en eventos de daño al ADN [94]. La desregulación de los miRNAs que controlan la supresión de MDM2 de p53 conduciría predeciblemente a un mayor riesgo de cáncer [99].

5. IFN tipo I y COVID-19

Los IFN de tipo I desempeñan un papel esencial en la lucha contra las infecciones virales, y las deficiencias en la señalización de IFN de tipo I se han asociado con malos resultados de COVID-19 en múltiples estudios. Estos casos a menudo se asocian con autoanticuerpos contra los IFN tipo I. Como se revisa a continuación, los IFN tipo I se han utilizado con cierto éxito en el tratamiento de COVID-19 grave, particularmente si se administran

muy temprano en el proceso de la enfermedad. Si, como se argumentó anteriormente, las vacunas de ARNm interfieren con la señalización de tipo I, esto podría conducir a una mayor susceptibilidad a COVID-19

en las dos semanas siguientes a la primera vacuna, antes de que se haya iniciado una respuesta de anticuerpos.

Las células infectadas con un virus detectan la presencia de replicación del virus a través de una serie de receptores de reconocimiento de patrones (PPR), que sirven como centinelas que sensing estructuras de ARN aberrantes que a menudo se forman durante la replicación viral. Estos receptores responden oligomerizando y posteriormente induciendo IFN de tipo I, regulando en última instancia un gran número de proteínas involucradas en la supresión de la proliferación viral [100].

Un estudio de varios autores realizado por investigadores in París, Francia, con una cohorte de 50 pacientes con COVID-19 con diversos grados de gravedad de la enfermedad, reveló que los pacientes con enfermedad grave se caracterizaron por una respuesta IFN tipo I altamente deteriorada [101]. Estos pacientes esencialmente no tenían IFN- β y bajo IFN- α producción y actividad. Esto se asoció con una carga viral sanguínea persistente y una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por altos niveles de factor de necrosis tumoral. α (TNF- α) e Il-6. Los autores propusieron la terapia con IFN tipo I como opción de tratamiento. Un artículo de varios investigadores en los Estados Unidos también identificó una respuesta inflamatoria única e inapropiada en pacientes graves de COVID-19, caracterizada por bajos niveles de IFN tipo I y tipo III junto con quimioquinas elevadas y expresión elevada de Il-6 [102].

Los IFN tipo I incluso se han propuesto como una opción de tratamiento para covid-19 grave. En un modelo de hámster, los investigadores expusieron a los hámsters al SARS-CoV-2 e indujeron una respuesta inflamatoria en los pulmones e inflamación sistémica en los tejidos distales. Encontraron que la administración intranasal de IFN recombinante α resultó en una carga viral reducida y el alivio de los síntomas [103]. Un estudio de cohorte retrospectivo de 446 pacientes con COVID-19 determinó que la administración temprana de IFN- α 2b se asoció con una reducción de la mortalidad inhospitalaria. Sin embargo, la terapia tardía con IFN aumentó la mortalidad y retrasó la recuperación, lo que revela que la administración temprana de la terapia con interferón es esencial para una respuesta favorable [104].

Un número sorprendente de personas tienen autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I, aunque no se entiende la etiología subyacente de este fenómeno. Un estudio que utilizó perfiles longitudinales de más de 600,000 células mononucleares de sangre periférica y secuenciación del transcriptoma de 54 pacientes con COVID-19 y 26 controles encontró una notable falta de respuestas genéticas estimuladas por IFN tipo I en células mieloides de pacientes con enfermedad crítica [105]. Se encontraron autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I en el 19% de los pacientes con enfermedad crítica, el 6% de los pacientes con enfermedad grave y el 0% de los pacientes con enfermedad moderada. Otro estudio con sede en Madrid, España, reveló que el 10% de los pacientes con enfermedad COVID-19 grave tenían anticuerpos autoinmunes contra los IFN tipo I [106]. Finalmente, Stertz y Hale (2021) señalan que, ya sea debido a autoanticuerpos o tal vez polimorfismos de pérdida de función asociados con genes del sistema de interferón, las deficiencias en la producción de interferón se asocian con hasta el 15% de todos los casos de COVID-19 potencialmente mortales [107].

6. ¿Las estrategias de metilación para la limpieza celular generalmente son omitidas por los ARNm de las vacunas?

La metilación de los ARNm ha sido ideada evolutivamente para controlar la traducción de transcripciones y, por lo tanto, la expresión de genes mediante una cascada compleja de proteínas metilador (escritores) y desmetilador (borrador) y lector. Una metilación clave de la adenosina "N6-metiladenosina (m6A)" en el UTR 5' de los ARNm regula la fisiología celular normal, la respuesta inflamatoria y la progresión del cáncer. El papel y los mecanismos de m6A en las enfermedades humanas son extensos y excelentemente cubiertos en otras revisiones exhaustivas [108,109]. Entre ellos, la vacunación molecular contra el SARS-CoV-2 induce condiciones de estrés celular, como se describe por la señalización elevada de NF- κ B después de la vacunación [52,110].

En condiciones de estrés celular que pueden ser inducidas por una infección viral o enfermedades como el cáncer, m6A media los ARNm para que se traduzcan preferentemente de una manera independiente de la tapa [111]. Como se discutió anteriormente, esto es opuesto al impacto de la vacunación con ARNm contra el SARS-

CoV-2, que conduce a las células hacia una *traducción capdependiente*. Además, en condiciones diversificadas de estrés celular, hay una inducción abrumadora de la adición de m6A en todo el transcriptoma que hace que un mayor número de ARNm posean 5'UTR enriquecidos con m6A [111].

El factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (eIF4E) es la proteína inicial de unión a la tapa del ARNm que dirige los ribosomas a la estructura de la tapa de los ARNm, con el fin de iniciar la traducción en proteína. La dependencia de la traducción dependiente de la capitalización de los ARNm de las vacunas consumirá un excedente de disponibilidad de eIF4E necesario para traducir un número anormalmente alto de ARNm sintéticos. Sin embargo, la traducción independiente del tope se lleva a cabo sin necesidad de que eIF4E esté vinculado a eIF4F. La competencia por los ribosomas se desplazará hacia la traducción independiente de la tapa de los transcritos, ya que los ARNm sometidos a traducción independiente de la tapa están equipados, aparte de los sitios internos de entrada de ribosomas (IRES), con motivos de unión especiales que se unen a factores que reclutan activamente ARNm para los potenciadores traslacionales independientes de la tapa del ribosoma (CITEs) [112].

Además, esto también significa que eIF4E, que es un poderoso regulador de oncogén y modulador de proliferación celular, mantendrá sus actividades mediante esta competencia, durante un período de tiempo anormalmente prolongado, tratando de contrarrestar la competencia entre ARNm en vacunas y ARNm que contienen IRES [113,65]. Este tipo de condición resulta en la desregulación de las modificaciones co-transcripcionales del ARNm m6A y se vincula seriamente con las progresiones moleculares de varios tipos de cáncer [114], así como la creación de un cond predisponente itions para infecciones virales posteriores [113].

A continuación, consideramos el impacto de la proteína espiga derivada de la vacunación con ARNm en el sistema IFN celular a través de la producción masiva de exosomas.

7. Exosomas y microARN

Una importante red de comunicación entre las células consiste en vesículas extracelulares (EV) que son liberadas constantemente por una célula y luego absorbidas por otra célula, que podría estar en un órgano distante. Las vesículas pequeñas conocidas como exosomas, formadas dentro de los endosomas, son similares en tamaño a los virus, y se liberan a través de la exocitosis en el espacio extracelular que posteriormente circula por todo el cuerpo [115]. Los exosomas pueden entregar una colección diversa de moléculas biológicamente activas, incluyendo ARNm, microARN, proteínas y lípidos [116]. Durante una infección viral, las células infectadas secretan grandes cantidades de exosomas que actúan como una red de comunicación entre las células para orquestrar la respuesta a la infección [117].

En un esfuerzo de colaboración realizado por un equipo de investigadores de Arizona y Connecticut, se encontró que las personas que fueron vacunadas con las vacunas de ARNm adquirieron exosomas circulantes que contenían la proteína espiga para el día 14 después de la vacunación [118]. También encontraron que no había anticuerpos circulantes contra la proteína espiga catorce días después de la primera vacuna. Sin embargo, después de la segunda vacuna, el número de exosomas circulantes que contienen picos aumentó hasta en un factor de 12. Además, los anticuerpos contra el pico aparecieron por primera vez el día 14. Los exosomas presentaban proteína espiga en su superficie, lo que, argumentaron los autores, facilitó la producción de anticuerpos. Cuando los ratones fueron expuestos a exosomas derivados de personas vacunadas, desarrollaron anticuerpos contra la proteína espiga. Curiosamente, después de la expresión máxima, el número de exosomas que contienen picos circulantes disminuyó con el tiempo, en sintonía con la disminución en el nivel de anticuerpos contra la proteína espiga.

Los exosomas existen como parte del mecanismo de desintegración del ARNm en estrecha asociación en condiciones de estrés con gránulos de estrés (SG) y cuerpos P (PB) [119,120]. En condiciones de translatión inducida por ARNm de la vacuna, que podría llamarse "dependencia excesiva de la traducción dependiente de la tapa", existe una resistencia obvia a la promoción y el ensamblaje del gran complejo de decapado [65] y, por lo tanto, resistencia contra los procesos fisiológicos de desintegración del ARNm [119]. Esto significa que se está omitiendo el destino de arNm sintéticos particulares que de otro modo estarían determinados por la estrategia celular común para el recambio de ARNm que involucra proteínas ribonucleínas mensajeras (ARNm) [121].

Además, en condiciones de excesiva dependencia de la traducción dependiente de la tapa por parte de los ARNm sintéticos en las vacunas contra el SARS-CoV-2 [65], muchos ARNm nativos que poseen un IRES considerable y metilaciones específicas (m6A) en su estructura elegirán favorablemente la traducción independiente de la tapa, que está fuertemente vinculada a los mecanismos de control de calidad de la desintegración del ARNm [114]. En este sentido, considerables productos de ARNm amortiguados, así como los productos derivados del metabolismo del ARNm (descomposición) están directamente relacionados con las cargas de exosomas [121].

Un buen ejemplo de dependencia del translation dependiente de la tapa se describe en la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). Debido al objetivo mecanicista de la rapamicina C (mTORC)-1 sobrefuncionamiento en T-ALL, las células son conducidas completamente hacia la traducción dependiente de la tapa [122]. Una condición análoga es descrita por Kyriakopoulos y McCullough (2021) [65]. Incluso en este estado canceroso altamente agresivo, durante la inhibición de la traducción dependiente de la tapa en las células T-ALL, hay una rápida reversión a la traducción independiente de la tapa [122]. Del mismo modo, una infección por picornavirus [123] conduce a las células hacia la traducción independiente de la tapa debido a la inhibición de los componentes del complejo eIF4F y el pluralismo de IRES en el ARN viral.

En los seres humanos, hay una abundancia de infecciones por picornavirus en su mayoría asintomáticas como el virus safford con una seroprevalencia de más del 90% en niños pequeños y adultos [124]. En cualquier caso, ya sea un evento apoptótico debido a una afección similar al estrés [125] o un efecto carcinomatoso similar a la tapa del ARNm [126], los niveles de miRNA aumentarán debido al aumento del funcionamiento epitranscriptómico y al aumento del ARNm decay. Debido a la alta demanda de expresión génica, se espera que los altos niveles de ciertos miRNAs estén contenidos en los exosomas a través de los cuerpos P [127].

Además, en condiciones de producción abrumadora de proteína espiga debido a la vacunación molecular contra el SARS-CoV-2, por supuesto, se esperaría que una proporción significativa de proteínas de espiga intracelulares demasiado abundantes también se exportara a través de cargas de exosomas [128].

Un artículo seminal de un equipo de investigación en la India investigó el papel de los exosomas en la respuesta celular a la proteína espiga del SARS-CoV-2 sintetizada internamente [50]. Escribieron en el resumen:

"Proponemos que el producto del gen SARS-CoV-2, Spike, es capaz de modificar la carga exosomal del huésped, que se transporta a tejidos y órganos no infectados distantes y puede iniciar una cascada inmune catastrófica dentro del Sistema Nervioso Central (SNC)".

Sus experimentos involucraron el cultivo de células HEK293T humanas en cultivo y su exposición a plásmidos del gen espiga del SARS-CoV-2, que indujeron la síntesis de proteína espiga dentro de las células. They descubrió experimentalmente que estas células liberaban abundantes exosomas que albergaban proteínas espiga junto con microARN específicos. Luego cosecharon los exosomas y los transfirieron a un cultivo celular de microglia humana (las células inmunes que residen en el brain). Mostraron que la microglía absorbió fácilmente los exosomas y respondió a los microARN iniciando una respuesta inflamatoria aguda. El papel de la microglía en la causa de la neuroinflamación en diversas enfermedades virales, como la inmunodeficiencia humana virus (VIH), el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el dengue, está bien establecido. Propusieron que la comunicación célula-célula a larga distancia a través de exosomas podría ser el mecanismo por el cual los síntomas neurológicos se manifiestan en casos graves de COVID-19.

En una exploración más lejana, los autores identificaron dos microARN que estaban presentes en altas concentraciones en los exosomas: miR-148a y miR-590. Propusieron un mecanismo específico por el cual estos dos microARN interrumpirían específicamente la señalización del interferón tipo I, a través de la supresión de dos proteínas críticas que controlan la vía: la peptidasa específica de ubiquitina 33 (USP33) e IRF9. Los heterodímeros fosforilados STAT1 y STAT2 requieren IRF9 para unirse a los elementos de respuesta estimulados por IFN y, por lo tanto, IRF9 desempeña un papel esencial en la respuesta de señalización. Los autores mostraron experimentalmente que la microglía expuesta a los exosomas extraídos del cultivo HEK293 tuvo una disminución del 50% en la expresión celular de USP33 y una disminución del 60% en IRF9. Además, encontraron que miR-148a bloquea específicamente USP33 y miR-590 bloquea específicamente IRF9. USP33 elimina la ubiquitina de IRF9 y, al hacerlo, la protege de la degradación. Por lo tanto, los dos microARN juntos conspiran para interferir con IRF9, bloqueando así la respuesta del receptor a los interferones de tipo I.

Un estudio de de Gonzalo-Calvo et. al. (2021) analizó el perfil de microARN en la sangre de pacientes con COVID-19 y su varianza cuantitativa basada en la gravedad de la enfermedad [129]. Se encontró que múltiples miRNAs estaban regulados hacia arriba y hacia abajo. Entre ellos estaba miR-148a-3p, el precursor de la hebra guía de miR-148a. Sin embargo, miR-148a en sí no estaba entre los microARN catalogados como excesivos o deficientes en su estudio, ni tampoco miR-590. De estos hallazgos se desprende que miR148a y miR-590 y sus efectos inflamatorios son exclusivos de la producción de proteína espiga inducida por la vacunación.

Los estudios de trazadores han demostrado que, después de la inyección en el músculo del brazo, el ARNm en las vacunas de ARNm es transportado al sistema linfático por las células inmunes y, en última instancia, se acumula en el bazo en altas concentraciones [130]. Otros estudios han demostrado que las células inmunes estresadas en el bazo liberan grandes cantidades de exosomas que viajan a los núcleos del tronco encefálico a lo largo del nervio vago (como se revisó en Seneff y Nigh (2021) [81]). El nervio vago es el 10º nervio craneal y entra en el tronco encefálico cerca de la laringe. Los nervios laríngeos superiores y recurrentes son ramas del vago que inervan las estructuras involucradas en la deglución y el habla. Las lesiones en estos nervios causan parálisis de las cuerdas vocales asociada con dificultad para tragar (disfagia), dificultad para hablar (disfonía) y / o dificultad para respirar (disnea) [131,132]. Volveremos a estas patologías específicas en nuestra revisión de los datos de VAERS a continuación.

Las células HEK293 se derivaron originalmente de cultivos de riñón de un feto humano hace varias décadas e inmortalizados a través de la infección con ADN de adenovirus. Si bien se extrajeron del riñón, las células muestran a través de su perfil de expresión de proteínas que es probable que sean de origen neuronal [133]. Esto sugiere que las neuronas en el nervio vago responderían de manera similar a la proteína espiga. Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere fuertemente que la proteína espiga producida endógenamente crea un perfil de microARN diferente al de la naturaleza. Toda la infección por SARS-CoV-2, y esas diferencias conllevan una gama potencialmente amplia de efectos nocivos.

Un punto central de nuestro análisis a continuación es la importante distinción entre el impacto de la vacunación versus la infección natural en el IFN tipo I. Mientras que la vacunación suprime activamente su producción, la infección natural promueve la producción de IFN tipo I muy temprano en el ciclo de la enfermedad. Aquellos con condiciones preexistentes a menudo exhiben una señalización de IFN tipo I deteriorada, lo que conduce a COVID-19 más grave, crítico e incluso fatal. Si el deterioro inducido por la vacuna se mantiene a medida que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, esto podría conducir a una situación en la que la vacuna cause una expresión de la enfermedad más grave de lo que habría sido el caso en ausencia de la vacuna.

Otra consecuencia esperada de la supresión del IFN tipo I sería la reactivación de infecciones virales crónicas preexistentes, como se describe en la siguiente sección.

8. Reactivación de la varicela-zóster

La señalización del receptor de IFN tipo I en las células T CD8 + es crítica para la generación de las células efectoras y de memoria en respuesta a una infección viral [134]. Las células T CD8 + pueden bloquear la reactivación de la infección por herpes latente en las neuronas sensoriales [135]. Si la señalización de IFN tipo I se ve afectada, como sucede después de la vacunación pero no después de la infección natural con SARS-CoV-2, la capacidad de las células T CD8 + para mantener el herpes bajo control también se vería afectada. ¿Podría ser este el mecanismo en funcionamiento en respuesta a las vacunas?

El herpes zóster es una afección cada vez más común causada por la reactivación de los virus latentes del herpes zóster (HZV), que también causa varicela en la infancia. En una revisión sistemática, Katsikas et al., (2021) identificaron 91 casos de herpes zóster que ocurren un promedio de 5.8 días después de la vacunación con ARNm [136]. Si bien se reconoce que la causalidad aún no se ha confirmado, "el herpes zóster es posiblemente una afección que los médicos y otros profesionales de la salud pueden esperar ver en pacientes que reciben vacunas COVID-19" [136]. En una carta al editor publicada en septiembre de 2020, Fathy et al. (2021) informaron sobre 672 casos de reacciones cutáneas que presumiblemente estaban relacionadas con la vacuna, incluidos 40 casos de herpes zóster y / o reactivación del herpes simple [137]. Estos casos habían sido reportados a la Academia Americana de Dermatología y al Registro de Dermatología COVID-19 de la Liga Internacional de Sociedades Dermatológicas, establecido específicamente para rastrear las secuelas

dermatológicas de las vacunas. Hay múltiples informes de casos adicionales de reactivación del herpes zóster después de la vacunación contra el COVID-19 en la literatura [138,139]. Llad'o et al. (2021) señalaron que 51 de 52 informes de infecciones reactivadas por herpes zóster ocurrieron después de la vacunación con ARNm [140]. El herpes zóster en sí mismo también interfiere con la señalización de IFN- α en las células infectadas, tanto a través de la interferencia con la fosforilación de STAT2 como al facilitar la degradación de IRF9 [141].

Un caso adicional de reactivación viral también es digno de mención. Se trataba de una mujer de 82 años que había adquirido una infección viral por hepatitis C (VHC) en 2007. Un fuerte aumento en la carga del VHC ocurrió unos pocos días después de la vacunación con una vacuna de ARNm Pfizer / BioNTech, junto con una aparición de ictericia. Murió tres semanas después de la vacunación por insuficiencia hepática [142].

9. Reparación deteriorada del ADN e inmunidad adaptativa

El sistema inmunológico y el sistema de reparación del ADN son los dos sistemas principales en los que dependen los organismos superiores para la defensa contra diversas amenazas, y comparten elementos comunes. La pérdida de función de las proteínas clave de reparación del ADN conduce a defectos en la reparación que inhiben la producción de células B y T funcionales, resultando en inmunodeficiencia. La reparación de la unión final no homóloga (NHEJ) desempeña un papel crítico en la recombinación V(D)J específica de linfocitos, que es esencial para producir el repertorio muy diverso de anticuerpos de células B en respuesta a la exposición al antígeno [143]. La reparación deficiente del ADN también es una vía directa hacia el cáncer.

Un estudio seminal realizado por investigadores en Shanghai, China, monitoreó varios parámetros asociados con la función inmune en una cohorte de pacientes mediante la realización de la secuenciación de ARNm unicelular de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) cosechados de los pacientes antes y 28 días después de la primera inoculación de una vacuna contra la COVID-19 basada en una versión debilitada del virus [52]. Si bien estas vacunas son diferentes de las vacunas de ARNm, también funcionan inyectando el contenido del vacuínico en el músculo deltoides, evitando las barreras mucosas y vasculares. Los autores encontraron una alteración consistente de la expresión génica después de la vacunación en muchos tipos diferentes de células inmunes. Aumentos observados en NF- κ B y la señalización B y la reducción de las respuestas de IFN tipo I se confirmaron aún más mediante ensayos biológicos. De acuerdo con otros estudios, encontraron que STAT2 e IRF7 fueron significativamente regulados a la baja 28 días después de la vacunación, indicativo de respuestas deterioradas de IFN tipo I. Escribieron: "Juntos, estos datos sugirieron que después de la vacunación, al menos para el día 28, aparte de la generación de anticuerpos neutralizantes, los sistemas inmunológicos de las personas, incluidos los de linfocitos y monocitos, tal vez estaban en un estado más vulnerable". [52].

Estos autores también identificaron cambios perturbadores en la expresión génica que implicarían una capacidad deteriorada para reparar el ADN. Hasta el 60% de la actividad transcripcional total en las células en crecimiento implica la transcripción del ADN ribosómico (ADNr) para producir ARN ribosómico (ARNr). La enzima que transcribe el ADN ribosómico en ARN es la ARN polimerasa I (Pol I). Pol I también monitorea la integridad del ADNr e influye en la supervivencia celular [144]. Durante la transcripción, las ARN polimerasas (ARN) escanean activamente el ADN para encontrar lesiones voluminosas (roturas de doble rasura) y desencadenar su reparación. En el crecimiento de células eucariotas, la mayor parte de la transcripción implica la síntesis de ARN ribosómico por Pol I. Por lo tanto, Pol I promueve la supervivencia después del daño al ADN [144]. Muchos de los genes regulados a la baja identificados por Liu et al. (2021) se relacionaron con el ciclo celular, el mantenimiento de los telómeros y la apertura y transcripción del promotor de POL I, indicativos de procesos de reparación del ADN deteriorados [52].

Uno de los conjuntos de genes que se suprimieron se debió a "la deposición de nueva CENPA [proteína A del centrómero] que contiene nucleosomas en el centrómero". El CENPA recién sintetizado se deposita en nucleosomas en el centrómero durante la fase final de la telofase/G1 temprana del ciclo celular. Esto apunta a la detención del ciclo celular en fase G1 como rasgo característico de la respuesta a la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. La detención de células madre embrionarias pluripotentes en la fase G1 (antes del inicio de la replicación) daría lugar a una alteración de la autorrenovación y el mantenimiento de la pluripotencia [145].

Dos proteínas de punto de control crucialmente involucradas en la reparación del ADN y la inmunidad adaptativa son BRCA1 y 53BP1, que facilitan tanto la recombinación homóloga (HR) como la NHEJ, los dos procesos primarios de reparación [146,147]. En un experimento in vitro en células humanas, se demostró específicamente que la proteína espiga de longitud completa del SARS-CoV-2 ingresa al núcleo y dificulta el reclutamiento de estas dos proteínas de reparación en el sitio de una ruptura de doble cadena [143]. Los autores resumieron sus hallazgos diciendo: "Mecánicamente, encontramos que la proteína espiga se localiza en el núcleo e inhibe la reparación del daño del ADN al impedir el reclutamiento clave de la proteína de reparación del ADN BRCA1 y 53BP1 en el sitio del daño".

Otro mecanismo por el cual las vacunas de ARNm podrían interferir con la reparación del ADN es a través de miR-148. Se ha demostrado que este microARN regula la FC en la fase G1 del ciclo celular [148]. Como se mencionó anteriormente en este artículo, este fue uno de los dos microARN encontrados en exosomas liberados por células humanas después de la síntesis de proteínas espiga en los experimentos de Mishra y Banerjee (2021) [50].

10. Trombocitopenia inmune

La trombocitopenia inmune es un autoinmune trastorno, donde el sistema inmunitario ataca las plaquetas circulantes. La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) se ha asociado con varias vacunas, incluyendo sarampión, paperas, rubéola (MMR), hepatitis A, varicela, difteria, tétanos, tos ferina (DPT), poliomielitis oral e influenza [149]. Si bien existe una amplia conciencia de que las vacunas basadas en ADN de adenovirus pueden causar trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunación (VITT) [150], las vacunas de ARNm no están exentas de riesgo para VITT, ya que los estudios de casos se han publicado en documentos tales como ocurrencias, incluyendo trombosis venosa cerebral potencialmente mortal y fatal [151-153]. Se cree que el mecanismo involucra anticuerpos VITT que se unen al factor plaquetario 4 (PF4) y forman complejos inmunes que inducen el acto plaquetario invasivo. Las cascadas de coagulación posteriores causan la formación de microglotas difusas en el cerebro, los pulmones, el hígado, las piernas y otros lugares, asociadas con una caída dramática en el recuento de plaquetas (Kelton et al., 2021). La reacción a la vacuna ha sido descrita como muy similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), excepto que la administración de heparina no está involucrada notablemente [154].

Se ha demostrado que las vacunas de ARNm provocan principalmente una respuesta inmune de inmunoglobulina G (IgG), con menores cantidades de IgA inducida [155], e incluso menos producción de IgM [156]. La cantidad de anticuerpos IgG producidos es comparable a la respuesta observada en casos graves de COVID-19. Son los anticuerpos IgG en complejo con heparina los que inducen la TIH. Se puede plantear la hipótesis de que la IgG complejada con la proteína espiga y PF4 es el complejo que induce la VITT en respuesta a las vacunas de ARNm. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga se une a PF4 [157].

El mecanismo subyacente detrás de HIT ha sido estudiado muy bien, incluso mediante el uso de modelos de ratón humanizados. Curiosamente, las plaquetas humanas, pero no las plaquetas de ratón, expresan el receptor Fc γ RIIA, que responde a los complejos PF4 / heparina / IgG a través de una cascada de fosforilación de tirosina para inducir la activación plaquetaria. Tras la activación, las plaquetas liberan gránulos y generan micropartículas procoagulantes. También absorben calcio, activan la proteína quinasa C, se agrupan en microtrombis y lanzan una cascada de muerte celular a través de la activación de la calpaína. Estas plaquetas activadas liberan PF4 en el espacio extracelular, apoyando un círculo vicioso, ya que este PF4 adicional también se une a la heparina y al anticuerpo IgG para promover aún más la activación plaquetaria. Por lo tanto, Fc γ RIIA es fundamental para el proceso de la enfermedad [158].

Los estudios en ratones diseñados para expresar el receptor Fc γ RIIA humano han demostrado que estos ratones transgénicos son mucho más susceptibles a la trombocitopenia que sus contrapartes de tipo salvaje [159]. Se ha propuesto que las plaquetas pueden desempeñar un papel importante en la eliminación de los complejos anticuerpo-antígeno al atrapar el antígeno en los trombos y / o llevarlos al bazo para su eliminación por las células inmunes. Las plaquetas obviamente se consumen rápidamente en el proceso, lo que luego resulta en recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia).

Las plaquetas normalmente circulan con una vida útil promedio de solo cinco a nueve días, por lo que se sintetizan constantemente en la médula ósea y se eliminan en el bazo. Las plaquetas unidas a anticuerpos, después de la activación plaquetaria a través de los receptores Fc γ , migran al bazo donde son atrapadas y eliminadas a través de la fagocitosis por los macrófagos [160]. Un tercio de las plaquetas totales del cuerpo se encuentran en el bazo. Dado que las vacunas de ARNm son llevadas al bazo por las células inmunes inicialmente atraídas por la inyección en el músculo del brazo, existe una tremenda oportunidad para la liberación de exosomas que contienen proteína espiga por macrófagos infectados por la vacuna en el bazo. Se puede especular que la activación plaquetaria después de la formación de un complejo de proteína P4F / IgG / espiga en el bazo es parte del mecanismo que intenta eliminar la proteína espiga tóxica.

Mencionamos anteriormente que uno de los dos microARN altamente expresados en exosomas liberados por células humanas expuestas a la proteína espiga fue miR-148a. Se ha demostrado experimentalmente que miR-148a suprime la expresión de una proteína que desempeña un papel central en la regulación de la expresión de Fc γ RIIA en las plaquetas. Esta proteína, llamada ligando-2 de ubiquitina de células T (TULA-2), inhibe específicamente la actividad del receptor plaquetario Fc γ . miR-148a targets TULA-2 mRNA y regula a la baja su expresión. Así, miR-148a, presente en exosomas liberados por macrófagos que son obligados por la vacuna a sintetizar proteína espiga, actúa para aumentar el riesgo de trombocitopenia en respuesta a complejos inmunes formados por antígeno espiga y anticuerpos IgG producidos contra pigo.

11. PPAR- α , Συλφατιδε ανδ Λιπερ Δισεαςε

Como ya hemos dicho, un experimento de Mishra y Banerjee (2021) demostró que la proteína espiga induce la liberación de exosomas que contienen microARN que interfieren específicamente con la síntesis de IRF9 [50]. En esta sección mostraremos que una de las consecuencias de la supresión de IRF9 sería la reducción de la síntesis de sulfátido en el hígado, mediada por el receptor nuclear peroxisoma proliferador-activado receptor α (PPAR- α).

Sulfátidos son los principales esfingoglicolípidos séricos de mamíferos que se sintetizan y secretan principalmente del hígado [161]. Son los únicos lípidos sulfonados en el cuerpo. Los sulfátidos se forman por un proceso de dos pasos que implica la conversión de ceramida en galactocerebroside y su posterior sulfatación. El sulfátido se expresa en la superficie de plaquetas, eritrocitos y linfocitos. Los sulfátidos séricos ejercen funciones anticoagulantes y antiplaquetarias. La enzima en el hígado que sintetiza el sulfátido, cerebroside sulfotransferasa, se ha encontrado específicamente que es inducida por la activación de PPAR- α en ratones [162]. Por lo tanto, la expresión reducida de PPAR- α conduce a la deficiencia de sulfátido.

Los ligandos PPAR- α exhiben efectos antiinflamatorios y antifibróticos, donde la deficiencia de PPAR- α conduce a esteatosis hepática, esteatohepatitis, esteatofibrosis y cáncer de hígado [163]. En 2019, un equipo de investigadores en Japón realizó un experimento seminal en ratones con un gen defectuoso para PPAR- α [161]. Estos ratones, cuando fueron alimentados con una dieta de colesterol high, fueron susceptibles a la acumulación excesiva de triglicéridos y exacerbaron la inflamación y el estrés oxidativo en el hígado, junto con el aumento de los niveles de factores de coagulación. Los ratones también se manifestaron con niveles disminuidos de sulfátidos en el hígado y el suero. Los autores plantearon la hipótesis de que la sobrecarga de colesterol ejerce sus efectos tóxicos en parte al mejorar la trombosis, después del metabolismo anormal de los lípidos hepáticos y el estrés oxidativo. Demostraron que el PPAR- α puede atenuar estos efectos tóxicos a través de la regulación transcripcional de los factores de coagulación y la regulación al alza de la síntesis de sulfátidos, además de sus efectos en la mejora de la enfermedad hepática. Propusieron que las terapias como los fibratos destinadas a activar la α PPAR podrían prevenir la enfermedad cardiovascular inducida por la dieta alta en colesterol.

Los estudios de trazadores han demostrado que el ARNm de las vacunas de ARNm migra preferentemente al hígado y al bazo, alcanzando una concentración más alta allí que en cualquier otro órgano [130]. Por lo tanto, existe la posibilidad de supresión de IRF9 en el hígado por la vacuna. IRF9 está altamente expresado en hepatocitos, donde interactúa con PPAR- α , activando los genes diana de PPAR- α . Un estudio en ratones knockout IRF9 mostró que estos ratones desarrollaron esteatosis y resistencia hepática a la insulina cuando se

expusieron a una dieta alta en grasas. En contraste, la sobreexpresión hepática de IRF9 adenoviralmediada en ratones obesos mejoró la sensibilidad a la insulina y mejoró la esteatosis y la inflamación [164].

Múltiples informes de casos en la literatura de investigación describen daño hepático después de las vacunas de ARNm [165-167]. Un factor plausible que conduce a estos resultados es la supresión de PPAR- α a través de la regulación a la baja de IRF9 y, posteriormente, la disminución de la síntesis de sulfátido en el hígado.

12. Síndrome de Guillain Barr'e y otras afecciones neurológicas

El SGB es una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda asociada con una morbilidad duradera y un riesgo significativo de mortalidad [168]. La enfermedad implica un ataque autoinmune a los nervios asociado con la liberación de citoquinas proinflamatorias.

GbS is a menudo se asocia con autoanticuerpos contra sulfátidos y otros esfingolípidos [169]. Las células T activadas producen citoquinas en respuesta a la presentación de antígenos por los macrófagos, y estas citoquinas pueden inducir la producción de autoanticuerpos a través de la propagación del epítipo [170]. Los anticuerpos, a su vez, inducen la activación del complemento, lo que causa desmielinización y daño axonal, lo que lleva a una lesión grave de las neuronas periféricas [171]. Se ha demostrado que la proteína espiga se une al sulfato de heparán, que es un complejo de amino-azúcar sulfatado que se asemeja a la galactosa sulfatada en el sulfuro [172]. Por lo tanto, es concebible que el pico también se una al sulfátido, y esto podría desencadenar una reacción inmune al complejo espiga-sulfátido.

Como se describió en la sección anterior, la alteración de la síntesis de sulfátido en el hígado debido a la supresión de IRF9 conducirá a una deficiencia sistémica de sulfátido con el tiempo. La deficiencia de sulfátido puede tener un gran impacto en el cerebro y el sistema nervioso. El veinte por ciento de los galactolípidos que se encuentran en la vaina de mielina son sulfátidos. La sulfatida es un componente importante del sistema nervioso, que se encuentra en concentraciones especialmente altas en la vaina de mielina tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. Las deficiencias en sulfátido pueden provocar debilidad muscular, temblores y ataxia [173], que son síntomas comunes del SGB. La neuroinflamación crónica mediada por microglía y astrocitos en el cerebro conduce a pérdidas dramáticas de sulfuro cerebral, y las deficiencias cerebrales en sulfatida son una característica importante de la enfermedad de Alzheimer [174]. Los ratones con un defecto en la capacidad de sintetizar sulfátido a partir de ceramida muestran una capacidad deteriorada para mantener la salud de los axones a medida que envejecen. Con el tiempo, desarrollan vainas de mielina redundantes, no compactadas y degenerativas, así como una estructura deteriorada en los nodos de Ranvier en los axones, causando la pérdida de una unión axoglial funcionalmente competente [175].

La angiotensina II (Ang II), además de sus profundos efectos sobre las enfermedades cardiovasculares, también desempeña un papel en la inflamación en el cerebro que conduce a enfermedades neurodegenerativas [176]. La proteína espiga del SARS-CoV-2 contiene un sitio de escisión de furina único que no se encuentra en el SARS-CoV, que permite a la enzima extracelular furina separar el segmento S1 de la proteína espiga y liberarla en circulación [177]. Se ha demostrado que S1 cruza la barrera del cerebro sanguíneo en ratones [178]. S1 contiene el dominio de unión al receptor que se une a los receptores ACE2, inhabilitándolos. Cuando se reduce la señalización del receptor ACE2, aumenta la síntesis de Ang II. Las neuronas en el cerebro poseen receptores ACE2 que serían susceptibles a la interrupción por S1 liberado de exosomas que contienen espigas o células productoras de espigas que habían absorbido las nanopartículas en las vacunas. Ang II mejora la señalización mediada por TLR4 en la microglía, induciendo la activación microglial y aumentando la producción de plomo de especies reactivas de oxígeno al daño tisular, dentro del núcleo paraventricular en el cerebro [179].

La sobreexpresión de Ang II es un factor causal en la neurodegeneración del nervio óptico, causando neuritis óptica, que puede resultar en una pérdida visual irreversible severa [180]. Múltiples informes de caso han descrito casos de neuropatía óptica que aparecen poco después de la vacunación de ARNm para COVID-19 [181,182]. Otras afecciones neurológicas debilitantes también están apareciendo poco después de la vacunación, donde se sospecha una relación causal. Un estudio de casos con sede en Europa que rastrea los síntomas neurológicos después de la vacunación contra la COVID-19 identificó 21 casos que se desarrollaron dentro de una mediana de 11 días después de la vacunación. Los casos tenían diversos diagnósticos que incluían trombosis del seno venoso cerebral, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, neuropatías periféricas inflamatorias, miositis, miastenia, encefalitis límbica y arteritis de células gigantes [183]. Khayat-

Khoei et.al. (2021) describen una serie de casos de 7 pacientes, con edades comprendidas entre los 24 y los 64 años, que presentan enfermedad desmielinizante dentro de los 21 días posteriores a una primera o segunda vacunación con ARNm [184]. Cuatro tenían antecedentes de EM (controlada), mientras que tres estaban previamente sanos.

La pérdida de audición y el tinnitus también son efectos secundarios raros conocidos de COVID-19. Un estudio de caso involucró a una serie de pacientes con COVID-19 que sufrían síntomas audiovestibulares como pérdida de audición, disfunción vestibular y tinnitus [185]. Los autores demostraron que el tejido del oído interno humano expresa ACE2, furina y la serina 2 de la proteasa transmembrana (TMPRSS2), lo que facilita la entrada viral. También demostraron que el SARS-CoV-2 puede infectar tipos específicos de células del oído interno humano.

Otro estudio que evaluó el potencial del virus SARS-CoV-2 para infectar el oído examinó específicamente la expresión del receptor ACE2 y los enzimas furina y TM-PRSS2 varios tipos de células en los oídos medio e interno de los ratones. Encontraron que ACE2 y furina estaban "difusamente presentes en la trompa de Eustaquio, los espacios del oído medio y la cóclea, lo que sugiere que estos tejidos son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 ". [186]. El tinnitus se asocia positivamente con la hipertensión, que es inducida por niveles elevados de Ang II [187].

El dolor de cabeza es una reacción adversa muy común a las vacunas de ARNm covid-19, particularmente para las personas que ya son susceptibles a las cefaleas. En un estudio basado en un cuestionario que involucró a 171 participantes, se encontró que la incidencia de dolores de cabeza era del 20,5% después de la primera vacuna, aumentando al 45,6% después de la segunda inyección [188]. Un estudio de caso describió a una mujer de 37 años que sufría de un ataque de migraña debilitante que duró 11 días después de la segunda vacuna de ARNm de Pfizer / BioNtech [189].

Los esteroides se utilizan a menudo como terapia adjunta para tratar la migraña [190]. La dexametasona y otros esteroides estimulan los receptores PPAR- α en el hígado a través del receptor esteroide, compensando así los efectos de la supresión de IRF9 [191]. Una teoría para los orígenes de la migraña implica un procesamiento alterado de la entrada sensorial en el tronco encefálico, principalmente las neuronas del trigémino [192]. El nervio trigémino está muy cerca del nervio vago en el tronco encefálico, por lo que los exosomas portadores de picos podrían alcanzarlo fácilmente a lo largo de la ruta vaga. La resonancia magnética ha revelado que los cambios estructurales en el nervio trigémino que reflejan la microestructura aberrante y la desmielinización son una característica característica de las personas que sufren de migrañas frecuentes [193]. Un factor potencial relacionado con la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación con ARNm es un nivel excesivo de Ang II en el tronco encefálico debido a la inhibición de picos de los receptores ACE2. Los inhibidores ace y los antagonistas de los receptores Ang II se han convertido en medicamentos populares para tratar las migrañas fuera de etiqueta [194,195]. Por lo tanto, la migraña podría surgir tanto de la interrupción de los receptores ACE2 por parte de la proteína espiga como de la destrucción de la vaina de mielina que cubre los nervios faciales críticos a través de una respuesta inflamatoria microglial y pérdida de sulfátido. La fuente de esa proteína espiga podría ser exógena o endógena.

13. Parálisis de Bell

La parálisis de Bell es una neuropatía craneal común que causa parálisis facial unilateral. Incluso en los ensayos clínicos de fase III, la parálisis de Bell se destacó, con siete casos que aparecieron en el brazo de tratamiento en comparación con solo uno en el grupo de placebo [196,197]. Un estudio de caso reportado en la literatura involucró a un hombre de 36 años que desarrolló debilidad en el brazo izquierdo un día después de la vacunación, progresando a entumecimiento y hormigueo en el brazo y síntomas posteriores de parálisis de Bell en los próximos días. Una causa común de parálisis de Bell es la reactivación de la infección por el virus del herpes simple centrada alrededor del ganglio geniculado [198]. Esto, a su vez, puede ser causado por la interrupción de la señalización de IFN tipo I.

14. Miocarditis

Se ha dedicado una considerable atención de los medios de comunicación al hecho de que las vacunas contra la COVID-19 causan miocarditis y pericarditis, con un mayor riesgo en particular para los hombres menores de

30 años [197,200]. La miocarditis se asocia con la activación plaquetaria, por lo que podría ser un factor en juego en la respuesta a las vacunas [201]. Sin embargo, otro factor podría estar relacionado con los exosomas liberados por los macrófagos infectados con las vacunas de ARNm, y los microARN específicos que se encuentran en esos exosomas.

Un estudio con pacientes que sufren de enfermedad COVID-19 grave analizó específicamente la expresión de microARN circulantes en comparación con los pacientes que sufren de gripe y los controles sanos. Un microARN que se reguló constantemente al alza en asociación con COVID-19 fue miR-155, y los autores sugirieron que podría ser un predictor de daño crónico del miocardio y la inflamación. Por el contrario, la infección por influenza no se asoció con un aumento de la expresión de miR-155. Concluyeron: "Nuestro estudio identificó niveles significativamente alterados de miRs asociados al corazón en pacientes con COVID-19, lo que indica una fuerte asociación de COVID-19 con dolencias cardiovasculares y biomarcadores respectivos" [202].

Un estudio que comparó a 300 pacientes con enfermedad cardiovascular con controles sanos mostró un aumento estadísticamente significativo en los niveles circulantes de miR-155 en los pacientes en comparación con los controles. Además, aquellos con arterias más altamente constreñidas (según una puntuación de Gensini) tenían niveles más altos que aquellos con menos enfermedad [203].

Es importante destacar que los exosomas desempeñan un papel en la inflamación en asociación con enfermedades del corazón. Durante el infarto de miocardio, miR-155 se regula bruscamente al alza en los macrófagos del músculo cardíaco y se libera en el medio extracelular dentro de los exosomas. Estos exosomas se convierten en fibroblastos, y miR-155 regula a la baja las proteínas en los fibroblastos que protegen de la inflamación y promueven la proliferación de fibroblastos. El deterioro resultante conduce a la ruptura cardíaca [204].

Ya hemos discutido cómo el segmento S1 de la proteína spike puede ser escindido por la furina y liberado a la circulación. Se une a los receptores ACE2 a través de su dominio de unión al receptor (RBD), y esto inhibe su función. Debido a que ACE2 degrada Ang II, la desactivación de ACE2 conduce directamente a la sobreexpresión de Ang II, lo que aumenta aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular. La vasoconstricción inducida por AngII es un mecanismo independiente para inducir una lesión miocárdica permanente incluso cuando la obstrucción coronaria no está presente. Los episodios repetidos de constricción súbita de una arteria cardíaca debido a Ang II pueden eventualmente conducir a insuficiencia cardíaca o muerte súbita [205].

La supresión de ACE2 ya se había visto en estudios sobre el virus sars-CoV original. Un estudio de autopsia en pacientes que sucumbieron al SARS-CoV reveló un papel importante para la inhibición de ACE2 en la promoción del daño cardíaco. El ARN viral del SARS-CoV se detectó en el 35% de 20 muestras de corazón humano autopsiadas tomadas de pacientes que murieron. Hubo un marcado aumento en la infiltración de macrófagos asociada con daño miocárdico en los pacientes cuyos corazones se vieron afectados por el SARS-CoV. Es importante destacar que la presencia de SARSCoV en el corazón se asoció con una marcada reducción en la expresión de la proteína ACE2 [206].

15. Consideraciones sobre el Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS)

Notificación de eventos adversos de vacunas de la Administración de Alimentos y Medicamentos El sistema (VAERS) es un recurso imperfecto pero valioso para identificar posibles reacciones adversas a las vacunas. Establecido a través de la colaboración entre los CDC y la FDA, VAERS es "un sistema nacional de alerta temprana para detectar posibles problemas de seguridad en los Estados Unidos". vacunas censuradas". Según los CDC, es "especialmente útil para detectar patrones inusuales o inesperados de notificación de eventos adversos que podrían indicar un posible problema de seguridad con una vacuna". (<https://vaers.hhs.gov/about.html>) Incluso los CDC reconocen que los eventos adversos informados a VAERS representan "solo una pequeña fracción de los eventos adversos reales [207]. Un informe ampliamente citado señaló que menos del 1% de todos los eventos adversos relacionados con la vacuna se informan al VAERS [208]. Esa afirmación, sin embargo, no tiene citatio.n por lo que la base de la reclamación no está clara. Rose (2021) publicó un análisis mucho más sofisticado de los datos de VAERS para ofrecer una estimación del subregistro por un factor de 31 [209]. Si bien es imposible determinar el subregistro con precisión, el disponible la

evidencia es que el subregistro caracteriza muy fuertemente los datos de VAERS. La información que se presenta a continuación debe entenderse a la luz de ello.

15.1 Señal VAERS para inmunosupresión, trombocitopenia y neurodegeneración

Todas las tabulaciones sobre el número de informes para una condición específica mencionada en esta subsección se basan en una sonda de la herramienta en línea de la base de datos VAERS, <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>, el 29 de noviembre de 2021 e incluyen todos los informes de cualquier vacuna COVID-19 pero restringida a la población de los Estados Unidos.

Durante los 31 años de historia de VAERS, hubo un total de 9,153 muertes reportadas en asociación con cualquier vacuna, y 7,114 (78%) de esas muertes estuvieron relacionadas con las vacunas COVID-19. Es importante destacar que solo el 14% de las muertes reportadas por VAERS a junio de 2021 tienen la vacunación descartada como causa [210]. Esto sugiere fuertemente que estas vacunas sin precedentes exhiben mecanismos inusuales de toxicidad que van mucho más allá de lo que se ve con las vacunas más tradicionales.

Un impactante 96% de todos los casos que vinculan la parálisis de Bell con cualquier vacuna desde 1990 se vincularon con vacunas COVID-19 (3,197 de 3,331 casos). Hubo 760 informes de síndrome de Guillain Barré (GBS) para las vacunas COVID-19. Se enumeraron más de 100 casos de neuritis óptica o neuropatía óptica. Un total de 8,298 informes vincularon la migraña con COVID-19. Hubo 52 casos de Herpes zoster oticus vinculados a las vacunas COVID-19. Este es básicamente un caso de herpes que afecta los nervios craneales cerca de los oídos. La pérdida de audición es un síntoma característico del herpes zóster ótico, y puede llegar a ser permanente [211,212]. Al 19 de noviembre de 2021, había 12,204 casos en los que se mencionó el "tinnitus". La sordera es, por supuesto, mucho más grave y, por lo tanto, menos común, y sin embargo, también tiene un número sorprendente de aciertos, llegando a 2.662 casos.

Hubo 653 informes de VAERS que vincularon las vacunas COVID-19 con la trombocitopenia. Esto se comparará con los 774 casos notificados para todas las demás vacunas durante el período de 31 años de 1990 a 2021.

La base de datos VAERS incluye muchos términos relacionados con la disfunción hepática, y hubo alrededor de 2,000 informes en VAERS para varios términos relacionados con el hígado relacionados con las vacunas COVID-19, como hepatomegalia (73 casos), esteatosis hepática (105 casos), aumento de la enzima hepática (338 casos), trastorno hepático (71 casos), lesión hepática (44 casos), dolor hepático (91 casos) y hepatitis (62 casos).

Hubo 4.650 casos con disfagia, 1.697 casos de disfonía y 37.132 casos de disnea en reacción a las vacunas COVID. Como se revisó anteriormente en este artículo, una causa probable es el daño al nervio vago debido a la inflamación inducida por la exposición a exosomas que contienen la proteína espiga y los microARN asociados. Además, hubo 13.789 informes de síncope. El síncope vasovagal es el tipo de síncope más común entre todos los grupos de edad [213]. 67.682 casos de náuseas y 26.630 casos de vómitos pueden reflejar daños en los neurocircuitos vagales que desempeñan un papel central en la inducción de náuseas y vómitos en respuesta a diversos insultos [214].

Tabla 1. Número de eventos en la base de datos VAERS desde 1990 hasta el 12 de diciembre de 2021, donde varios términos que indican que el cáncer ocurrió en asociación con las vacunas COVID-19 o con todas las demás vacunas, junto con la relación entre los dos recuentos. Los recuentos se restringieron a data de los Estados Unidos. Tenga en cuenta que los recuentos para todas las demás vacunas son totales para 31 años, mientras que los recuentos de COVID-19 son para una sola clase de vacunas durante menos de un año.

Informes de cáncer a VAERS	Cuenta COVID-19 Vacunas	Cuenta todas las demás vaccines	Ratio: Vacunas contra la COVID-19/ Todas las demás vacunas
Seno	147	49	3.00
Próstata	32	13	2.46
Pulmón	82	46	1.78
Colorrectal/Colon	30	7	5.00

Ovárico	24	7	3.43
Uterino	11	5	2.20
Leiomioma uterino	80	12	6.67
Linfoma (subtipo no identificado)	52	47	1.11
Linfoma de células B	19	3	6.33
Linfoma folicular	13	1	13.00
Metástasis	13	7	1.86
Glioblastoma	16	3	5.33
Neoplasia cerebral	22	34	0.65
Neoplasia (no especificada)	71	82	0.87
Hepático	40	8	5.00
Pancreático	27	6	4.50
Próstata	23	13	1.77
Carcinoma de células escamosas (no caracterizado de otra manera)	33	25	1.32
Total	735	368	2.00

15.2 Señal VAERS para el cáncer

El cáncer es una enfermedad que generalmente se entiende que tarda meses o, más comúnmente, años en progresar desde una transformación maligna inicial en una célula hasta el desarrollo de una afección clínicamente reconocida. Dado que los informes de VAERS de eventos adversos ocurren principalmente dentro del primer mes o incluso los primeros días después de la vacunación [209], parece probable que la aceleración de la progresión del cáncer después de las vacunas sea una señal difícil de reconocer. Además, la mayoría de las personas no esperan que el cáncer sea un evento adverso que podría ser causado por una vacuna. Sin embargo, como hemos descrito en nuestro artículo, si las vacunas de ARNm están llevando a una desregulación generalizada de los controles de oncogén, la regulación del ciclo celular y la apoptosis, entonces los informes de VAERS deberían reflejar una increase en los informes de cáncer, en relación con las otras vacunas.

Esto es, de hecho, lo que reflejan los informes de VAERS, y de manera dramática. La Tabla 1 ilustra los eventos que involucran los cánceres más comunes reportados a VAERS en los Estados Unidos, cánceres recientemente identificados o enfermedades estables que progresan recientemente. Compara los informes relacionados con la vacunación contra el COVID-19 con los informes relacionados con todas las demás vacunas a lo largo de los 31 años de historia de la recopilación de información de VAERS. Para obtener esta tabla, se buscaron en el recurso en línea, <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>, términos de búsqueda que indicaran cáncer, como "cáncer", "carcinoma", "masa", "neoplasia", etc., y se sumaron todos los éxitos relacionados con un órgano en particular, como "pulmón". Estos datos fueron recolectados el 12 de diciembre de 2021.

En particular, hubo tres décimas más informes de cáncer de mama después de una vacuna COVID-19, y más de seis veces el número de informes de linfoma de células B. Todos menos uno de los casos de linfoma folicular se asociaron con las vacunas contra la COVID-19. El carcinoma pancreático fue más de tres veces más alto.

Esto no puede explicarse por referencia a un número desproporcionadamente grande de personas que recibieron una vacuna de ARNm en el último año en comparación con todas las demás vacunas. Se desconoce el número total de personas que reciben una vacuna no relacionada con la COVID-19, pero durante el 31 años de historia de los informes que vaers contiene es incuestionablemente muchos órdenes de magnitud mayor que el número que recibió una vacuna de ARNm en el último año. En general, en la tabla anterior, el doble de informes de cáncer a VAERS están relacionados con un VA COVID-19ccinación en comparación con las

relacionadas con todas las demás vacunas. Eso, en nuestra opinión, constituye una señal de necesidad urgente de investigación.

16. Discusión

Ha habido un mensaje inquebrantable sobre la seguridad y eficacia de las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 del aparato de salud pública en los Estados Unidos y en todo el mundo. La eficacia está cada vez más en duda, como se muestra en una carta reciente a The Lancet Regional Health por Gunter Kampf [215]. Kampf proporcionó datos que muestran que los vacunados tienen ahora la misma probabilidad que los no vacunados de propagar la enfermedad. Y concluyó: "Parece ser extremadamente negligente ignorar a la población vacunada como una fuente de transmisión posible y relevante al decidir sobre las medidas de control de salud pública".

En este trabajo llamamos la atención sobre tres aspectos muy importantes del perfil de seguridad de estas vacunas. La primera es la subversión ampliamente documentada de la inmunidad innata, principalmente a través de la supresión de la α DE IFN y su cascada de señalización asociada. Esta supresión tendrá una amplia gama de consecuencias, entre las que se incluyen la reactivación de las infecciones virales latentes y la capacidad reducida para combatir eficazmente las infecciones futuras. En segundo lugar, la desregulación del sistema para prevenir y detectar la transformación maligna impulsada genéticamente dentro de las células y el consiguiente potencial de la vacunación para promover esas transformaciones. En tercer lugar, la vacunación con ARNm interrumpe potencialmente la comunicación intracelular llevada a cabo por los exosomas e induce a las células que absorben arNm espiga a producir altos niveles de exosomas portadores de espigas, con consecuencias inflamatorias potencialmente graves. Si alguno de estos potenciales se realiza plenamente, el impacto en miles de millones de personas en todo el mundo podría ser enorme y podría contribuir tanto a la carga de enfermedad a corto como a largo plazo que enfrenta nuestro sistema de atención médica.

Dada la conciencia actual en rápida expansión de los múltiples roles de los G4 en la regulación de la traducción y eliminación de ARNm a través de gránulos de estrés, el aumento de pG4 debido al enriquecimiento del contenido de GC como consecuencia de la optimización del codón tiene consecuencias desconocidas pero probablemente de gran alcance. Se necesita urgentemente una evaluación analítica específica de la seguridad de estos constructos en las vacunas, incluida la espectrometría de masas para la identificación de estudios de expansión críptica e inmunoprecipitación para evaluar el potencial de alteración o interferencia con las actividades esenciales del ARN y las proteínas de unión al ADN.

17. Conclusiones

Es imperativo que la administración mundial de las vacunas de ARNm se suspenda inmediatamente hasta que se realicen más estudios para determinar el alcance de las posibles consecuencias patológicas descritas en este documento. No es posible que estas vacunas se consideren parte de una campaña de salud pública sin un análisis detallado del impacto humano de los posibles daños colaterales. También es imperativo que VAERS y otros sistemas de monitoreo se optimicen para detectar señales relacionadas con las consecuencias para la salud de la vacunación con ARNm que hemos descrito. Creemos que el sistema de monitoreo VAERS actualizado descrito en el estudio de Harvard Pilgrim Health Care, Inc., pero desafortunadamente no respaldado por los CDC, sería un comienzo valioso en este sentido [208].

Al final, no exageramos al decir que están en juego miles de millones de vidas. Pedimos a las instituciones de salud pública que demuestren, con evidencia, por qué los temas discutidos en este documento no son relevantes para la salud pública, o que reconozcan que lo son y actúen en consecuencia. Hasta que nuestras instituciones de salud pública hagan lo correcto en este sentido, alentamos a todas las personas a tomar sus propias decisiones de atención médica con esta información como un factor que contribuye a esas decisiones.

Contribuciones del autor: S.S., G.N y A.K. contribuyeron sustancialmente a la redacción del borrador original. P.M. participó en el proceso de revisiones editoriales.

Financiación: Esta investigación fue financiada en parte por Quanta Computers, Inc., Taipei, Taiwán, bajo los auspicios del proyecto Qmulus.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Bhurani, V.; Mohankrishnan, A.; Morrot, A.; Dalai, S. K.. Desarrollo de vacunas efectivas: señales de infección natural. *Int Rev Immunol* **2018**, *37*(5), 249-265. doi: 10.1080/08830185.2018.1471479.
2. Psychogiou, M.; Karabinis, A.; Poulakou, G.; Antoniadou, A.; Kotanidou, A.; Degiannis, D.; Pavlopoulou, I.D.; Chaidaroglou, A.; Roussos, S.; Mastrogianni E.; et al. Comparative Immunogenicity of Bnt162b2 mRNA Vaccine with Natural COVID-19 Infection (Inmunogenicidad comparativa de la vacuna de ARNm Bnt162b2 con infección natural por COVID-19). *Vacunas (Basilea)* **2021**, *9*(9), 1017. doi: 10.3390/vaccines9091017.
3. Jhaveri, R. Las vacunas de ARNm COVID-19 y la pandemia: ¿representan el principio del fin o el final del principio? *Clin Ther* **2021**, *43*(3), 549-556. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.01.014
4. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. **Año 2021**. Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). [en línea] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-inducedimmunity.html#anchor_1635540449320> [Consultado el 28 de noviembre de 2021].
5. Ivanova, E.N.; Devlin, J.C.; Buus, T.B.; Koide, A.; Cornelio, A.; Samanovic, M.I.; Herrera, A.; Zhang, C.; Desvignes, L.; Odum, N.; Ulrich, R.; Mulligan, M.J.; Koide, S.; Ruggles, K.V.; Herati, R.S.; Koralov, S.B. Firma de respuesta inmune discreta a la vacunación con ARNm del SARS-CoV-2 versus infección. preimpresión medRxiv **21 de abril de 2021**. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677>.
6. Kwok, H. F. Revisión de los ensayos clínicos de la vacuna COVID-19: un rompecabezas con piezas faltantes. *Int J Biol Sci* **2021**, *7*(6), 1461.
7. Shrotri, M.; Navaratnam, A.M.; Nguyen, V.; Byrne, T.; Geismar, C.; Fragaszy, E.; Beale, S.; Fong, W.L.E.; Patel, P.; Kovar, J.; et al. Pico-anticuerpo disminuyendo después de la segunda dosis de BNT162b2 o ChAdOx1. *The Lancet* **2021**, *398*(10298), 385-387.
8. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. **2021**. Vacuna de refuerzo COVID-19. [en línea] Disponible en: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>> [Consultado el 28 de noviembre de 2021].
9. Yahi, N.; Chahinian, H.; Fantini, J. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que mejoran la infección reconocen tanto la cepa original de Wuhan / D614G como las variantes Delta. ¿Un riesgo potencial para la vacunación masiva? *J Infect* **2021**, *83*(5), 607-635. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.010.
10. Kampf, G. La relevancia epidemiológica de la población vacunada por COVID-19 está aumentando. *Lancet Reg Health – Europa* **2021**, *11*, 100272. Doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100272.
11. Subramanian, S.V.; Kumar, A. Los aumentos en COVID-19 no están relacionados con los niveles de vacunación en 68 países y 2947 condados de los Estados Unidos. *Eur J Epidemiol* **2021**, 1-4. doi: 10.1007/s10654021-00808-7.
12. Shitrit, P.; Zuckerman, N.S.; Mor, O.; Gottesman, B.-S.; Chowders, M. Brote nosocomial causado por la variante Delta del SARS-CoV-2 en una población altamente vacunada, Israel, julio de 2021. *Euro Surveill* **2021**, *26*(39), 2100822. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822.
13. Brosh-Nissimov, T.; Orenbuch-Harroch, E.; Chowders, M.; Elbaz, M.; Neshet, L.; Stein, M.; Maor, Y.; Cohen, R.; Hussein, K.; Weinberger, M.; et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* **2021**, *27*(11), 1652-1657. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.036.
14. Lindenmann, J. De la interferencia al interferón: una breve introducción histórica. *Philos Trans R Soc Lond B, Biol Sci* **1982**, *299*(1094), 3-6.
15. Wang, H.; Hu, H.; Zhang, K. Descripción general del interferón: características, señalización y efecto anticancerígeno. *Arch Biotechnol Biomed* **2017**, *1*, 1-16.
16. Passegu, E.; Ernst, P.A. IFN-alfa despierta células madre hematopoyéticas dormidas. *Nat Med* **2009**, *15*(6), 612-613. doi: 10.1038/nm0609-612.
17. Kaur, A.; Fang, C.M. (2020). Una visión general del sistema inmunológico humano y el papel de los factores reguladores de interferón (IRF). *Prog Microbes Mol Biol* **2020**, *3*(1). doi: 10.36877/pmmmb.a0000129.
18. Alsamman, K.; El-Masry, O.S. (2018). Inactivación del factor regulador del interferón 1 en el cáncer humano. *Biosci Reports* **2018**, *38*(3), BSR20171672. doi: 10.1042/BSR20171672.

19. Huang, F.T.; Sol, J.; Zhang, L.; Él, X.; Zhu, Y.H.; Dong, H.J.; Wang, H.-Y.; Zhu, L.; Zou, Huang, J.-W.; et al. Papel de SIRT1 en neoplasias hematológicas malignas. *J Zhejiang Univ-Sci B* **2019**, *20*(5), 391-398. doi: 10.1631/jzus. Expediente B1900148.
20. Zitvogel, L.; Galluzzi, L.; Kepp, O.; Smyth, M.J.; Kroemer, G. Interferones de tipo I en la inmunidad anticancerígena. *Nat Rev Immunol* **2015**, *15*(7), 405-414. doi: 10.1038/nri3845.
21. Jego, G.A.; Palucka, K.; Blanck, J.-P.; Chalouni, C.; Pascual, V.; Banchereau, J. Las células dendríticas plasmacitoides inducen la diferenciación de células de plasma a través del interferón tipo I y la interleucina 6. *Inmunidad* **2003**, *19*, 225234. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
22. De Andrea, M.; Ravera, R.; Gioia, D.; Gariglio, M.; Landolfo, S. El sistema de interferón: una visión general. *Eur J Paedia Neurol* **2002**, *6*, A41-A46. doi: 10.1053/ejpn.2002.0573
23. Feng, B.; Eknoyan, G.; Guo, Z.S.; Jadoul, M.; Rao, H.Y.; Zhang, W.; Wei, L. Efecto de la terapia antiviral basada en interferón alfa en la glomerulonefritis asociada al virus de la hepatitis C: un metanálisis. *Nephrol Dial Transplant* **2012**, *27*(2), 640-646.
24. Delannoy, A.S.; Hober, D.; Bouzidi, A.; Wattre, P. Papel del interferón alfa (IFN- α) y el interferón gamma (IFN- γ) en el control de la infección de células similares a monocitos con citomegalovirus humano (HCMV). *Microbiol Immunol* **1999**, *43*(12), 1087-1096.
25. Sakai, Y., Ohga, S., Tonegawa, Y., Takada, H., Nakao, F., Nakayama, H., Aoki, T.; Yamamori, S.; Hara, T. (1998). Terapia con interferón alfa para la infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr: efecto potencial sobre el desarrollo de la enfermedad T-lymphoproliferativa. *J Pediatr Hematol Oncol* **1998**, *20*(4), 342-346.
26. Ruther, U., Nunnensiek, C., Muller, H. A., Bader, H., May, U., Jipp, P. Terapia con interferón alfa (IFN alfa 2a) para la enfermedad inflamatoria intestinal asociada al virus del herpes (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). *Hepato-gastroenterología* **1998**, *45*(21), 691-699. doi: 10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x.
27. Musella, M.; Manic, G.; de María, R.; Vitale, I.; Sistigue, A. Interferones tipo I en infecciones y cáncer: Dinámica imprevista con implicaciones terapéuticas. *Oncoinmunología* **2017**, *6*(5), e1314424. doi: 10.1080/2162402X.2017.1314424.
28. Matsuoka, M.; Tani, K.; Asano, S. Detención de la fase G1 inducida por interferón alfa a través de la expresión regulada al alza de inhibidores de CDK, p19Ink4D y p21Cip1 en macrófagos de ratón. *Oncogene* **1998**, *16*, 2075-86. doi: 10.1038/sj.onc.1201745.
29. Heise, R.; Amann, P.M.; Ensslen, S.; Marquardt, Y.; Czaja, K.; Jousen, S.; Cerveza, D.; Abele, R.; Plewnia, G.; Tamp'e, R.; et al. Señalización de interferón alfa y su relevancia para el efecto regulador de las proteínas transportadoras asociadas con el procesamiento de antígenos (TAP) en pacientes con melanoma maligno. *PLoS One* **2016**, *11*(1), e0146325. doi: 10.1371/journal.pone.0146325.
30. Sundstedt, A.; Celander, M.; Hedlund, G. (2008). La combinación de superantígenos dirigidos al tumor con interferón alfa da como resultado efectos antitumorales sinérgicos. *Int Immunopharmacol* **2008**, *8*(3), 442- 452. doi: 10.1016/j.intimp.2007.11.006.
31. Schneider, W.M.; Chevillotte, M.D.; Rice, C.M. Genes estimulados por interferón: una compleja red de defensas de host. *Anni Rev Immunol* **2014**, *32*, 513-545.
32. Asmana Ningrum, R. Interferón humano α -2b: una proteína terapéutica para el tratamiento del cáncer. *Scientifica (El Cairo)* **2014**, *2014*, 970315. doi: 10.1155/2014/970315.
33. Takaoka, A.; Tamura, T.; Taniguchi, T. Familia de factores reguladores del interferón de los factores de transcripción y regulación de la oncogénesis. *Cancer Science* **2008**, *99*(3), 467-478. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00720.
34. Tsuno, T.; Mejido, J.; Zhao, T.; Morrow, A.; Zoon, K.C. IRF9 es un factor clave para provocar la actividad antiproliferativa de IFN- α . *J Immunother* **2009**, *32*(8), 803. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181ad4092.
35. Honda, K.; Takaoka, A.; Taniguchi, T. Inducción del gen del interferón tipo I [corregido] por la familia de factores de transcripción del factor regulador del interferón. *Inmunidad* **2006**, *25*(3), 349-360. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.009.
36. Sayers, T.J. Dirigido a la vía de señalización de la apoptosis extrínseca para la terapia del cáncer. *Cancer Immunol Immunother* **2011**, *60*(8), 1173-1180. doi: 10.1007/s00262-011-1008-4.

37. Testa, U. TRAIL/TRAIL-R en neoplasias hematológicas malignas. *J Cell Biochem* **2010**, *110*(1), 21-34. doi: 10.1002/jcb.22549
38. Finnberg, Nueva York; El-Deiry, W.S. TRAIL receptores de muerte como supresores de tumores y dianas farmacológicas. *Ciclo celular* **2008**, *7*(11), 1525-1528. doi: 10.4161/cc.7.11.5975
39. Dunn G.P.; Bruce, A.T.; Sheehan, K.C.F.; Shankaran, V.; Uppaluri, R.; Bui, J.D.; Diamante, M.S.; Koebel, C.M.; Arturo, C.; White, J.M. et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol* **2005**, *6*(7), 722-9. doi: 10.1038/ni1213.
40. Bidwell, B.N.; Slaney, C.Y.; Parque nacional Withana, N.D.; Forster, S.; Cao, Y.; Loi, S.; Andrews, D.; Mikeska, T.; Mangan, N.E.; Samarajiwa, S.A.; et al. El silenciamiento de las vías Irf7 en las células de cáncer de mama promueve la metástasis ósea a través del escape inmunitario. *Nature Med* **2012**, *18*(8), 1224-1231. doi: 10.1038/nm.2830.
41. Li, Y.; Huang, R.; Wang, L.; Hao, J.; Zhang, Q.; Ling, R.; Yun, J. micro RNA-762 promueve la proliferación e invasión de células de cáncer de mama al dirigirse a la expresión de IRF7. *Cell Prolif* **2015**, *48*(6), 643-649. doi: 10.1111/cpr.12223.
42. Zhao, Y.; Chen, W.; Zhu, W.; Meng, H.; Chen, J.; Zhang, J. La sobreexpresión del factor regulador del interferón 7 (IRF7) reduce la metástasis ósea de las células de cáncer de próstata en ratones. *Oncol Res* **2017**, *25*(4), 511. doi: 10.3727/096504016X14756226781802.
43. Solís, M.; Goubau, D.; Romieu-Mourez, R.; Genin, P.; Civas, A.; Hiscott, J. Distintas funciones de IRF-3 e IRF-7 en la regulación del gen IFN-alfa y el control de la actividad antitumoral en macrófagos primarios. *Biochem Pharmacol* **2006**, *72*(11), 1469-1476. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.002.
44. Erb, S.H.; Langlechner, R.V.; Moser, P.L.; Mango, F.; Casneuf, T.; Verstraeten, K.; Schlick, B.; Schafer, G.; Hall, B.; Sasser, K.; Culig, Z.; Santer, F.R.; et al. IL6 sensibiliza el cáncer de próstata al efecto antiproliferativo del IFN α 2 a través de IRF9. *Cáncer endocrino-relacionado* **2013**, *20*(5), 677. doi: 10.1530/ERC-13-0222.
45. Tian, W.-L.; Guo, R.; Wang, F.; Jiang, Z.-X.; Tang, P.; Huang, Y.-M.; Sun, L. El eje IRF9-SIRT1-P53 está implicado en el crecimiento de la leucemia mieloide aguda humana. *Exper Cell Res* **2018**, *365*, 185-193. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.02.036.
46. Mittal, M.K.; Chaudhuri, G. Abstracts: *First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research—Oct 8–11, 2009*. Boston, Massachusetts. **2009**. doi: 10.1158/0008-5472.FBCR09-A16. https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23_Suplemento/A16.short
47. Buckley, N.E.; Hosey, A.M.; Gorski, J.J.; Purcell, J.W.; Mulligan, J.M.; Harkin, D.P.; Mullan, P.B.
BRCA1 regula la señalización de IFN- γ a través de un mecanismo que involucra los IFN de tipo I. *Mol Cancer Res* **2007**, *5*(3), 261-270. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0250.
48. Mamoor, S. Inducción transcripcional de IRF7 e IRF9 en infecciones por coronavirus. Preimpresión Ago **2020**. doi: 10.31219/osf.io/7ad45.
49. Rasmussen, S.A.; Abul-Husn, N.S.; Casanova, J.L.; Daly, M.J.; Rehm, H.L.; Murray, M.F. La intersección de la genética y COVID-19 en 2021: vista previa del Simposio Rodney Howell 2021. *Genética en Medicina* **2021**, *23*(6), 1001-1003. doi: 10.1038/s41436-021-01113-0.
50. Mishra, R.; Banerjee, A.C. Sars-CoV-2 Spike se dirige al eje USP33-IRF9 a través de miR-148a exosómico para activar la microglía humana. *Frente Immunol* **2021**, *12*, 656700. doi: 10.3389/fimmu.2021.656700.
51. Instituto Nacional del Cáncer. **Año 2021**. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet. [en línea] Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-factsheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2>. [Consultado el 27 de noviembre de 2021].
52. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, W.; Zhang, H.; Liu, P.; Zhu, R.; et al. Investigaciones exhaustivas revelaron alteraciones fisiopatológicas consistentes después de la vacunación con vacunas covid-19. *Cell Discov* **2021**, *7*(1), 99. doi: 10.1038/s41421-021-00329-3.
53. Riesgo de cáncer y mutaciones en el gen BRCA1. **Año 2021**. Disponible en: <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk> [Consultado el 27 de noviembre de 2021].

54. Zhang, W.; Luo, J.; Yang, F.; Wang, Y.; Yin, Y.; Strom, A.; Gustafsson, J.ºA.; Guan, X. BRCA1 inhibe la proliferación mediada por AR de células de cáncer de mama a través de la activación de SIRT1. *Sci Reports* **2016**, *6*, 22034. doi: 10.1038/srep22034.
55. Suberbielle, E.; Djukic, B.; Evans, M.; Kim, D.H.; Taneja, P.; Wang, X.; Finucane, M.; Knox, J.; Ho, K.; Devidze, N.; Et al. El agotamiento del factor de reparación del ADN BRCA1 ocurre en cerebros con Alzheimer y afecta la función cognitiva en ratones. *Nat Comm* **2015**, *6*, 8897. doi: 10.1038/ncomms9897.
56. Goldman, S.; Bron, D.; Tousseyn, T.; Vierasu, I.; Dewispelaere, L.; Heimann, P.; Cogan, E.; Goldman, M. Progresión rápida del linfoma angioinmunoblástico de células T después de la vacuna BNT162b2 mRNA booster shot: A case report. *Frente Med* **2021**, *8*, 798095. doi: 10.3389/fmed.2021.798095.
57. MacFarlane, M.; Kohlhaas, S.L.; Sutcliffe, M.J.; Tintorería, M.J.; Cohen, G.M. Los mutantes selectivos del receptor TRAIL señalan a la apoptosis a través de TRAIL-R1 en neoplasias linfoides primarias. *Cancer Res* **2005**, *65*(24), 11265-11270. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2801.
58. Kaczmarek, R.; El Ekiaby, M.; Hart, D. P.; Hermans, C.; Makris, M.; Nadie, D.; O'Mahony, B.; Página, D.; Peyvandi, F.; Tubería, S.W.; et al. Vacunación contra covid-19: justificación, modalidades y precauciones para pacientes con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos hereditarios. *Hemofilia* **2021**, *7*(4), 515-518. doi: 10.1111/hae.14271.
59. Kariko, K.; Buckstein, M.; Ni, H.; Weissman, D. Supresión del reconocimiento de ARN por receptores tipo toll: El impacto de la modificación de nucleósidos y el origen evolutivo del ARN. *Inmunidad* **2005**, *23*, 165175. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
60. de Beuckelaer, A.; Pollard, C.; Van Lint, S.; Roose, K.; Van Hoecke, L.V.; Naessens, T.; Udhayakumar, Reino Unido; Smet, M.; Sanders, N.; Lienenklaus, S.; Et al. Los interferones de tipo I interfieren con la capacidad de las vacunas lipoplex de ARNm para provocar respuestas citolíticas de células T. *Mol Ther* **2016**, *24*(11), 2012-2020. doi: 10.1038/mt.2016.161.
61. Andries, O.; Mc Cafferty, S.; De Smedt, S.C.; Weiss, R.; Sanders, N.N.; Kitada, T. (2015). El ARNm incorporado a N1metilpseudouridina supera al ARNm incorporado a pseudouridina al proporcionar una mejor expresión de proteínas y una inmunogenicidad reducida en líneas celulares de mamíferos y ratones. *J Control Release* **2015**, *217*, 337-344. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.051.
62. Parque, J.W.; Lagniton, P.; Liu, Y.; Xu, R.H. (2021). Vacunas de ARNm para COVID-19: qué, por qué y cómo. *Int J Biol Sci* **2021**, *17*(6), 1446-1460. doi: 10.7150/ijbs.59233
63. Hou, X.; Zaks, T.; Langer, R.; Dong, Y. Nanopartículas lipídicas para la entrega de ARNm. *Nat Rev Mater* **2021**, *6*, 1078-1094.. doi: 10.1038/s41578-021-00358-0.
64. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Orfebren, J.A.; Hsieh, C.L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM estructura del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Ciencia* **2020**, *367*(6483), 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
65. Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. ARNm sintéticos; Sus tapas análogas y su contribución a la enfermedad. *Enfermedades* **2021**, *9*, 57. doi: 10.3390/diseases9030057.
66. Orlandini von Niessen, A.G.; Poleganov, M.A.; Rechner, C.; Plaschke, A.; Kranz, L.M.; Fesser, S.; Diken, M.; Inferior, M.; Vallazza, B.; Beissert, T.; et al. Mejora de la entrega de genes terapéuticos basados en ARNm mediante la expresión-augmenting 3' UTR identificados por el cribado de la biblioteca celular. *Mol Ther* **2019**, *27*(4), 824-836. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.011.
67. Xia, X. Disección detallada y evaluación crítica de las vacunas de ARNm de Pfizer/BioNTech y Moderna. *Vacunas* **2021**, *9*, 734. doi: 10.3390/vaccines9070734.
68. Williams, G.D.; Gokhale, N.S.; Snider, D.L.; Horner, S.M. La tapa de ARNm 2'-O-metiltransferasa CMTR1 regula la expresión de ciertos genes estimulados por interferón. *mSphere* **2020**, *5*(3), e0020220. doi: 10.1128/mSphere.00202-20.
69. Leung, D.W.; Amarasinghe, G.K. When your cap matters: structural insights into self vs non-self recognition of 5' RNA by immunomodulatory host proteins. *Curr Opin Struct Biol* **2016**, *36*, 133-141. doi: 10.1016/j.sbi.2016.02.001.
70. Chaudhary, N.; Weissman, D.; Whitehead, K.A. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* **2021**, *20*, 817-838. doi: 10.1038/s41573-02100283-5.

71. McKernan, K.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Diferencias en el ARNm derivado de la vacuna y la replicación del SARS-CoV-2: Implicaciones para la biología celular y la enfermedad futura. *OSF Preprints* **26 de noviembre de 2021** . doi: 10.31219/osf.io/bcsa6.
72. Mauro, vicepresidente; Chappell, S.A. Un análisis crítico de la optimización de codones en terapéutica humana. *Tendencias Mol Med* **2014**, *20*(11), 604-13. doi: 10.1016/j.molmed.2014.09.003.
73. Shabalina, S.A.; Spiridonov, N.A.; Kashina, A. Sonidos de silencio: nucleótidos sinónimos como clave para la regulación biológica y la complejidad. *Ácidos nucleicos Res* **2013**, *41*(4), 2073-94. doi: 10.1093/nar/gks1205.
74. Zhou, M.; Guo, J.; Cha, J.; Chae, M.; Chen, S.; Barral, J.M.; Sachs, M.S.; Liu, Y. El uso no óptimo de codones afecta la expresión, estructura y función de la proteína reloj FRQ. *Nature* **2013**, *495*(7439), 111-5. doi: 10.1038/nature11833.
75. Agashe, D.; Martínez-Gómez, N.C.; Drummond, D.A.; Marx, C.J. Codones buenos, transcripción incorrecta: grandes reducciones en la expresión génica y la aptitud que surgen de mutaciones sinónimas en una enzima clave. *Mol Biol Evol* **2013**, *30*, 549-560. doi: 10.1093/molbev/mss273
76. McCarthy, C.; Carrea, A.; El sesgo de Diambra, L. Bicodon puede determinar el papel de los SNP sinónimos en las enfermedades humanas. *BMC Genomics* **2017**, *18*(1), 227. doi: 10.1186/s12864-017-3609-6.
77. Kudla, G.; Lipinski, L.; Caffin, F.; Helwak, A.; Zylicz, M. El alto contenido de guanina y citosina aumenta los niveles de ARNm en las células de mamíferos. *PLoS Biol* **2006**, *4*(6), e180. doi: 10.1371/journal.pbio.0040180.
78. Otsuka, H.; Fukao, A.; Funakami, Y.; Duncan, K.E.; Fujiwara, T. Evidencia emergente de control traslacional por proteínas de unión a elementos ricos en AU. *Front. Genet* **2019**, *10*, 332. doi: 10.3389/fgene.2019.00332.g.
79. Wang, E.; Thombre, R.; Shah, Y.; Latanich, R.; Wang, J. G-Quadruplexes como impulsores patógenos en trastornos neurodegenerativos. *Investigación de ácidos nucleicos* **2021**, *49*(9), 4816-4830. doi: 10.1093/nar/gkab164.
80. Olsthoorn, R.C. G-quadruplexes dentro del ARNm priónico: ¿el eslabón perdido en la enfermedad priónica? *Ácidos nucleicos Res* **2014**, *42*, 9327-9333. doi: 10.1093/nar/gku559.
81. Seneff, S.; Nigh, G. ¿Peor que la enfermedad? Revisión de las posibles consecuencias no deseadas de las vacunas de ARNm contra el COVID-19. *IJVTPR* **2021**, *2*(1), 38-79.
82. Babendure, J.R.; Babendure, J.L.; Ding, J.H.; Tsien, R.Y. Control de la traducción de mamíferos por estructura de ARNm cerca de las tapas. *ARN* **2006**, *12*(5), 851-861. doi:10.1261/rna.2309906
83. Herdy, B.; Mayer, C.; Varshney, D.; Marsico, G.; Murat, P.; Taylor, C.; D'Santos, C.; Tannahill, D.; Balasubramanian, S. El análisis de las proteínas de unión al ARN G-quadruplex NRAS revela DDX3X como un nuevo interactador de las transcripciones celulares de containing G-quadruplex. *Ácidos nucleicos Res* **2018**, *46*(21), 11592-11604. doi: 10.1093/nar/gky861.
84. Fay, M.M.; Lyons, S.M.; Ivanov, P. ARN G-quadruplexes en biología: principios y mecanismos moleculares. *J Mol Biol* **2017**, *429*(14), 2127-2147. doi: 10.1016/j.jmb.2017.05.017.
85. Zhang, R.; Xiao, K.; Gu, Y.; Liu, H.; Sun, X. Identificación del genoma completo de posibles G-quadruplexes y análisis del dominio de unión a G-quadruplex para SARS-CoV-2. *Front Genet* **2020**, *11*, 587829. doi: 10.3389/fgene.2020.587829.
86. Schmidt, N.; Lareau, C.A.; Keshishian, H.; Ganskih, S.; Schneider, C.; Hennig, T.; Melanson, R.; Werner, S.; Wei, Y.; Zimmer, M.; et al. El interactoma ARN-proteína ARN del SARS-CoV-2 en células humanas infectadas. *Nat Microbiol* **2021**, *6*(3), 339-353. doi: 10.1038/s41564-020-00846-z.
87. Rouleau, S.; Glouzon, J.S.; Brumwell, A.; Bisailon, M.; Perreault, J.P. 3' UTR G-quadruplexes regulan la unión al miRNA. *ARN* **2017**, *23*(8), 1172-1179. doi:10.1261/rna.060962.117.
88. Bezzi, G.; Piga, E.J.; Binolfi, A.; Armas, P. CNBP se une y despliega g-cuadrúplex in vitro formados en las hebras del genoma positivo y negativo del SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*(5), 2614. doi: 10.3390/ijms22052614.
89. Sola, I.; Almazán, F.; Zúñiga, S.; Enjuanes, L. Síntesis continua y discontinua de ARN en coronavirus. *Annu Rev Virol* **2015**, *2*(1), 265-88. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055218.
90. Jaubert, C.; Bedrat, A.; Bartolucci, L.; Di Primo, C.; Ventura, M.; Mergny, J.-L.; Amrane, S.; La síntesis de ARN de Andreola, M.-L. está modulada por la formación de G-quadruplex en el virus de la hepatitis C negativo

- Cadena de ARN. *Sci Rep* **2018**, *8*, 8120. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26582-3>.
91. Spiegel, J.; Adhikari, S.; Balasubramanian, S. La estructura y función del ADN G-quadruplexes. *Trends Chem* **2020**, *2*(2), 123-136. doi: 10.1016/j.trechm. 07.002.2019.
 92. Rouleau, S.G.; Garant, J.-M.; Balduc, F.; Bisailon, M.; Perreault, J.-P. Los G-Quadruplexes influyen en el procesamiento de pri-microARN. *RNA Biology* **2018**, *15*(2), 198-206. doi: 10.1080/15476286.2017.1405211.
 93. Chan, K.L.; Peng, B.; Umar, M.I.; Chan, C.Y.; Sahakyan, A.B.; Le, M.T.N.; Kwok, C.K. El análisis estructural revela la formación y el papel de las estructuras G-cuádruples de ARN en microARN maduros humanos. *Chem Commun (Camb)* **2018**, *54*(77), 10878-10881. doi: 10.1039/c8cc04635b.
 94. Al-Khalaf, S.S.; Aboussekhra, A. p16 controla la expresión de la proteína p53 a través de la desestabilización dependiente de miR de MDM2. *Mol Cancer Res* **2018**, *16*(8), 1299-1308. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0017.
 95. Weldon, C.; Dacanay, J.G.; Gokhale, V.; Boddupally, P.V.L.; Behm-Ansmant, I.; Burley, G.A.; Branlant, C.; Hurley, L.M.; Domínguez, C.; Eperon, I.C. Ligandos G-quadruplex específicos modulan el empalme alternativo de Bcl-X. *Ácidos nucleicos Res* **2018**, *46*(2), 886-896. doi: 10.1093/nar/gkx1122.
 96. Pequeño, E.M.; Olson, E.N. Roles generalizados de los microARN en biología cardiovascular. *Nature* **2011**, *469*(7330), 336-342. doi:10.1038/nature09783.
 97. Abe, M.; Bonini, N.M. MicroRNAs y neurodegeneración: papel e impacto. *Trends Cell Biol* **2013**, *23*(1), 30-6. doi: 10.1016/j.tcb.2012.08.013.
 98. Farazi, T.A.; Hoell, J.I.; Morozov, P.; Tuschl, T. MicroRNAs en cáncer humano. *Adv Exp Med Biol* **2013**, *774*, 1-20. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1 1.
 99. Ozaki, T.; Nakagawara, A. Papel de p53 en la muerte celular y los cánceres humanos. *Cánceres (Basilea)* **2011**, *3*(1), 994-1013. doi:10.3390/cancers3010994.
 100. Janeway, C.A., Jr.; Medzhitov, R. Reconocimiento inmune innato. *Annu Rev Immunol* **2002**, *20*, 197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
 101. Hadjadj, J.; Yatim, N.; Barnabei, L.; Corneau, A.; Boussier, J.; Smith, N.; Pere, H.; Charbit, B.; Bondet, V.; Chenevier-Gobeaux, C.; et al. Alteración de la actividad del interferon tipo I y respuestas inflamatorias en pacientes graves con COVID-19. *Ciencia* **2020**, *369*(6504), 718-724. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
 102. Blanco-Melo, D.; Nilsson-Payant, B.E.; Liu, W.C.; Uhl, S.; Hoagland, D.; Moller, R.; Jordania, T.X.; Oishi, K.; Panis, M.; Sachs, D.; et al. La respuesta desequilibrada del huésped al SARS-CoV-2 impulsa el desarrollo de COVID-19. *Celda* **2020**, *181*(5), 1036-1045 e9.
 103. Hoagland, D.A.; Moller, R.; Uhl, S.A.; Oishi, K.; Frere, J.; Golyner, T.; Horiuchi, S.; Panis, M.; Blanco-Melo, D.; Sachs, D.; et al. Aprovechar el sistema antiviral de interferón tipo I como primera línea de defensa contra la patogenicidad del SARS-CoV-2. *Inmunidad* **2021**, *54*, 557570. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.017.
 104. Wang, N.; Zhan, Y.; Zhu, L.; Hou, Z.; Liu, F.; Canción, P.; Qiu, F.; Wang, X.; Zou, X.; Wan, D.; et al. El estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo muestra que la terapia temprana con interferón se asocia con respuestas clínicas favorables en pacientes con COVID-19. *Cell Host Microbe* **2020**, *28*(3), 455-464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
 105. van der Wijst, M.G.P.; Vázquez, S.E.; Hartoularos, G.C.; Bastardo, P.; Grant, T.; Bueno, R.; Lee, D.S.; Groenlandia, J.R.; Sol, Y.; Pérez, R.; et al. Los autoanticuerpos de interferón tipo I se asocian con alteraciones inmunitarias sistémicas en pacientes con COVID-19. *Sci Transl Med* **2021**, *13*(612), eabh2624. doi: 10.1126/scitranslmed.abh2624.
 106. Troya, J.; Bastardo, P.; Planas-Serra, L.; Ryan, P.; Ruiz, M.; de Carranza, M.; Torres, J.; Martínez, A.; Abel, L.; Casanova, J.-L.; Pujol, A. Neutralización de autoanticuerpos contra IFN tipo I en >10% de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 hospitalizados en Madrid, España. *J Clin Immunol* **2021**, *41*, 914922. doi: 10.1007/s10875-021-01036-0.
 107. Stertz, S.; Hale, B.G. Deficiencias del sistema de interferón que exacerban las infecciones graves por virus pandémicos. *Tendencias Microbiol* **2021**, *29*(11), 973-982. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.001.
 108. Yang, C.; Hu, Y.; Zhou, B.; Bao, Y.; Li, Z.; Gong, C.; Yang, H.; Wang, S.; Xiao, Y. El papel de la modificación de m6A en la fisiología y la enfermedad. *Cell Death Dis* **2020**, *11*, 960. <https://doi.org/10.1038/s41419020-03143-z>

109. Knuckles, P.; Buhler, M. La metilación de adenosina como una huella molecular que define el destino del ARN. *FEBS Lett* **2018**, *592*(17), 2845-2859. doi:10.1002/1873-3468.13107.
110. Koo, J.W.; Russo, S.J.; Ferguson, D.; Nestler, E.J.; Duman, R.S. El factor nuclear-kappaB es un mediador crítico de la neurogénesis deteriorada por el estrés y el comportamiento depresivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, *107*(6), 2669-2674. doi:10.1073/pnas.0910658107.
111. Meyer, K.D.; Patil, D.P.; Zhou, J.; Zinoviev, A.; Skabkin, M.A.; Elemento, O.; Pestova, T.V.; Qian, S.-B.; Jaffrey, S.R. 5' UTR m(6)A promueve la traducción independiente de la tapa. *Celda* **2015**, *163*(4), 999-1010. doi: 10.1016/j.cell.2015. 10.012.
112. Shatsky, I.N.; Terenin, yo.M.; Smirnova, V.V.; Andreev, D.E.. Traducción independiente de la gorra: ¿Qué hay en un nombre? *Tendencias Biochem Sci* **2018**, *43*(11), 882-895. doi: 10.1016/j.tibs.2018.04.011.
113. Svitkin, U.V.; Herdy, B.; Costa-Mattioli, M.; Gingras, A.-C.; Raught, B.; Sonenberg, N. La disponibilidad del factor de iniciación de la traducción eucariota 4E controla el cambio entre la traducción mediada por el sitio dependiente de la tapa y la traducción mediada por el sitio de entrada ribosómica interna. *Mol Cell Biol* **2005**, *25*(23), 10556-65. doi: 10.1128/MCB.25.23.10556-10565.2005.
114. Han, S.H.; Choe, J. Diversas funciones moleculares de la modificación del ARNm m6A en el cáncer. *Exp Mol Med* **2020**, *52*(5), 738-749. doi:10.1038/s12276-020-0432-y.
115. Yoshikawa, F.S.; Teixeira, F.M.; Sato, M.N.; Oliveira, L.M. Entrega de microARN por vesículas extracelulares en infecciones virales: ¿Se podrían empaquetar los news? *Celdas* **2019**, *8*((6) , 611. doi: 10.3390/celdas8060611.
116. Ratajczak, M.Z.; Ratajczak, J. Transferencia horizontal de ARN y proteínas entre células por microvesículas extracelulares: 14 años después. *Clin Trans Med* **2016**, *5* , 7. doi: 10.1186/s40169-016-0087-4.
117. Chahar, H.S.; Bao, X.; Casola, A. Exosomas y su papel en el ciclo de vida y patogénesis de los virus arneses. *Virus* **2015**, *7* , 3204-3225; doi: 10.3390/v7062770.
118. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Tiffany, B.; Bremner, R.M.; Mohanakumar, T. Vanguardia: los exosomas circulantes con proteína espiga COVID son inducidos por la vacunación BNT162b2 (PfizerBioNTech) antes del desarrollo de anticuerpos: un nuevo mecanismo para la activación inmune mediante vacunas de ARNm. *J Immunol* **2021**, *207*(10), 2405-2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637.
119. Decker, C.J.; Parker, R. Cuerpos P y gránulos de tensión: posibles funciones en el control de la traslación y la degradación del ARNm. *ColdSpring Harb Perspect Biol* **2012**, *4* (9), a012286. doi:10.1101/cshperspect.a012286.
120. Kothandan, V.K.; Kothandan, S.; Kim, D.H.; Byun, Y.; Lee, Y.-K.; Parque, I.-K.; Hwang, S.R. Diafonía entre gránulos de estrés, exosomas, antígenos tumorales y células inmunes: Importancia para la inmunidad al cáncer. *Vacunas* **2020**, *8*(2), 172. doi:10.3390/vaccines8020172.
121. Borbolis, F.; Syntichaki, P. Recambio del ARNm citoplasmático y envejecimiento. *Mech Ageing Dev* **2015**, *152* , 32-42. doi:10.1016/j.mad.2015.09.006.
122. Girardi, T.; De Keersmaecker, K. T-ALL: ¿TODO es cuestión de traducción?. *Haematologica* **2015**, *100*(3), 293-295. doi: 10.3324/haematol.2014.118562.
123. Jang, S.K.; Pestova, T.V.; Hellen, C.U.T.; Witherell, G.W.; Wimmer, E. Traducción independiente del cap de los ARN del picornavirus: estructura y función del sitio de entrada ribosómico interno. *Enzima* **1990**, *44* , 292-309. doi: 10.1159/000468766.
124. Zoll, J.; Erkens Hulshof, S.; Lanke, K.; Verduyn Lunel, F.; Melchers, W.J.; Schoondermark-van de Ven, E.; Roivainen, M.; Galama, J.M.; Van Kuppeveld, virus F.J. Saffold, un cardiovirus humano similar al de Theiler, es omnipresente y causa infección temprano en la vida. *PLoS Pathog* **2009**, *5*(5), e1000416. doi: 10.1371/journal.ppat.1000416.
125. Rusk, N. Cuando los microARN activan la traducción. *Métodos Nat* **2008**, *5*, 122 - 123. Doi: 10.1038/nmeth0208-122a.
126. De Paolis, V.; Lorefice, E.; Orecchini, E.; Carissimi, C.; Laudadio, I.; Fulci, V.. Epitranscriptómica: Una nueva capa de regulación de microARN en el cáncer. *Cánceres (Basilea)*. **2021**, *13*(13), 3372. doi:10.3390/cancers13133372.
127. Yu, X.; Odenthal, M.; Fries, J.W.U. Exosomas como portadores de miARN: formación-función-futuro. *Int J Mol Sci* **2016**, *17*, 2028. doi: 10.3390/ijms17122028.

128. Wei, H.; Chen, Q.; Lin, L.; Sha, C.; Li, T.; Liu, Y.; Yin, X.; Xu, Y.; Chen, L.; Gao, W.; Li, Y.; Zhu, X.. Regulación de la producción de exosomas y clasificación de carga. *Int J Biol Sci* **2021**, *17*(1), 163–177. doi: 10.7150/ijbs.53671.
129. de Gonzalo-Calvo, D.; Benítez, I.D.; Pinilla, L.; Carratala, A.; Moncusi-Moix, A.; Gort-Paniello, C.; Molinero, M.; González, J.; Torres, G.; Bernal, M.; et al. Los perfiles de microARN circulantes predicen la gravedad de COVID-19 en pacientes hospitalizados. *Transl Res* **2021**, *236*, 147-159. doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.004.
130. Bahl, K.; Senn, J.J.; Yuzhakov, O.; Bulychev, A.; Brito, Los Ángeles; Hassett, K.J.; Laska M.E.; Smith, M.; Almarsson, O.; Thompson, J.; et al. Demostración preclínica y clínica de inmunogenicidad por vacunas de ARNm contra la influenza H10N8 y H7N9 virus. *Terapia Molecular* **2017**, *25*(6), 13161327. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.
131. Gould, F.D.H.; Lammers, A.R.; Mayer, C.J.; Alemán, R.Z. La lesión específica del nervio vago tiene características fisiológicas distintivas, echanismos de disfagia. *Frente Neurol* **2019**, *10*, 1301. doi: 10.3389/fneur.2019.01301.
132. Erman, A.B.; Kejner, A.E.; Norman, B.S.; Hogikyan, D.; Feldman, E.L.. Trastornos de los nervios craneales IX y X. *Semin Neurol* **2009**, *29*(1), 8592. doi: 10.1055/s-0028-1124027.
133. Shaw, G.; Morse, S.; Ararat, M.; Graham, F.L. Transformación preferencial de células neuronales humanas por adenovirus humanos y el origen de las células HEK 293. *FASEB J.* **2002**, *16*(8), 869-71. doi: 10.1096/fj.01-0995fje.
134. Kolumam, G.A.; Tomás, S.; Thompson, L.J.; Sprent, J.; Murali-Krishna, K. Los interferones de tipo I actúan directamente sobre las células T CD8 para permitir la expansión clonal y la formación de memoria en respuesta a la infección viral. *J Exp Med* **2005**, *202*(5), 637650. doi: 10.1084/jem.20050821.
135. Liu, T.; Khanna, K.M.; Chen, X.; Fink, D.J.; Hendricks, R.L.. Las células T CD8 (+) pueden bloquear la reactivación del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) a partir de la latencia en las neuronas sensoriales. *J Exp Med* **2000**, *191*(9), 1459-66. doi: 10.1084/jem.191.9.1459.
136. Katsikas Triantafyllidis, K.; Giannos, P.; Mian, I. T.; Kyrtsonis, G.; Kechagias, K.S.). Reactivación del virus de la varicela zóster después de la vacunación contra la COVID-19: una revisión sistemática de los informes de casos. *Vacunas* **2021**, *9*(9),1013. doi: 10.3390/vaccines9091013.
137. Fathy, R.A.; McMahon, D.E.; Lee, C.; Chamberlin, G.C.; Rosenbach, M.; Lipoff, J.B.; Tyagi, A.; Desai, S.R.; Francés, L.E.; Lim, H.W.; et al. Varicela-zóster y reactivación del virus del herpes simple después de la vacunación COVID-19: una revisión de 40 casos en un Registro Internacional de Dermatología. *JEADV* **2022**, *36*(1), e6-e9. doi: 10.1111/jdv.17646.
138. Psychogiou, M.; Samarcanda, M.; Mikos, N.; Hatzakis, A. Reactivación del virus de la varicela zóster después de la vacunación contra el SARS-CoV-2. *Vacunas* **2021**, 9.572. doi: 10.3390/vacunas9060572.
139. Iwanaga, J.; Fukuoka, H.; Fukuoka, N.; Yutori, H.; Ibaragi, S.; Tubbs, R.S.A revisión narrativa y anatomía clínica de la infección por herpes zóster después de la vacunación contra covid-19. *Clin Anat* **2021**, *35*(1), 45-51. doi: 10.1002/ca.23790.
140. Llado, I.; Fernández-Bernaldez, A.; Rodríguez-Jiménez, P. Reactivación del virus de la varicela zóster y vacunas de ARNm como desencadenante. Informes de casos de JAAD **2021**, *15*, 62-63. doi: 10.1016/j.jdc.2021.07.011.
141. Verweij, M.C.; Wellish, M.; Whitmer, T.; Malouli, D.; Solapa, M.; Jonji'c, S.; Haas, J.G.; DeFilippis, V.R.; Mahalingam, R.; Fruh, K. Los virus de la varicela inhiben la señalización JAK-STAT estimulada por interferón" a través de múltiples *mecanismos* *PLoS Pathog* **2015**, *11*(5), e1004901. doi: 10.1371/journal.ppat.1004901.
142. Lensen, R.; Netea, M.G.; Rosendaal, F.R. Reactivación del virus de la hepatitis C después de la vacunación contra el COVID-19 : un informe de caso. *Int Med Case Rep J* **2021**, *14*, 573-575. doi: 10.2147/IMCRJ.S328482.
143. Jiang, H.; Mei, Y.-F. El pico de SARS-CoV-2 afecta la reparación del daño en el ADN e inhibe la recombinación de V(D)J *in vitro*. *Virus* **2021**, *13*, 2056. doi: 10.3390/v13102056.

144. Kakarougkas, A.; Ismail, A.; Klement, K.; Goodarzi, A.A.; Conrad, S.; Freire, R.; Shibata, A.; Lobrich, M.; Jeggo, P.A. Roles opuestos para 53BP1 durante la recombinación homóloga. *Ácidos nucleicos Res* **2013**, *41*(21),9719-31. doi: 10.1093/nar/gkt729.
145. Choi, H.S.; Lee, H.M.; Jang, Y.-J.; Kim, C.-H.; Ryua, C.J. La ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 regula la autorrenovación y la pluripotencia de las células madre embrionarias humanas a través del control de la transición G1/S. *Células madre* **2013**, *31*, 2647-2658. doi: 10.1002/stem.1366.
146. Zhang, J.; Powell, S.N. El papel del supresor de tumores BRCA1 en la reparación de roturas de doble cadena de ADN. *Mol Cancer Res* **2005**, *3*(10), 531-9. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0192.
147. Panier, S.; Boulton, S.J. Reparación de roturas de hebras doblantes: 53BP1 entra en foco. *Nature Reviews* **2014**, *15*, 9. doi: 10.1038/nrm3719.
148. Choi, Y.E.; Pan, Y.; Parque, E.; Konstantinopoulos, P.; De, S.; D'Andrea, A.; Chowdhury, D. Los microARN regulan a la baja la recombinación homóloga en la fase G1 de las células ciclativas para mantener la estabilidad genómica. *eLife* **2014**, *3*, e02445. doi: 10.7554/eLife.02445.
149. Perricone, C.; Ceccarelli, F.; Nesher, G.; Borella, E.; Odeh, Q.; Conti, F.; Shoenfeld, Y.; Valesini, G. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) asociada con las vacunas: una revisión de los casos notificados. *Immunol Res* **2014**, *60*, 226-35. doi: 10.1007/s12026-014-8597-x
150. Kelton, J.G.; Arnold, D.M.; Nazy, I. Lecciones de trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas. *Nat Rev Immunol* **2021**, *21*(12),753-755. doi: 10.1038/s41577-021-00642-8.
151. Lee, E.-J.; Cines, D.B.; Gernsheimer, T.; Kessler, C.; Michel, M.; Tarantino, M.D.; Semple, J.W.; Arnold, D.M.; Godeau, B.; Lambert, M.P.; Bussel, J.B. Trombocitopenia tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 de Pfizer y Moderna. *Am J Hematol* **2021**, *96*(5), 534-537. https://doi.org/10.1002/a.jh.26132.
152. Akiyama, H.; Kakiuchi, S.; Rikitake, J.; Matsuba, H.; Sekinada, D.; Kozuki, Y.; Iwata, N.. Trombocitopenia inmune asociada con la vacuna BNT162b2 mRNA COVID-19 de Pfizer-BioNTech. *IDCasas* **2021**, *25*, e01245. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01245.
153. Zakaria, Z.; Sapii, N.A.; Izaini Ghani, A.R. Trombosis del seno venoso cerebral 2 semanas después de la primera dosis de la vacuna contra el ARNm contra el SARS-CoV-2. *Acta Neurochir (Wien)* **2021**, *163*(8), 2359-2362. doi: 10.1007/s00701-021-04860-w.
154. Cines, D.B.; Bussel, J.B. Trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna contra el SARS-CoV-2. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 2254-2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315.
155. Wisniewski, A.V.; Campillo Luna, J.; Redlich, C.A. Respuestas humanas de IgG e IgA a las vacunas de ARNm contra el COVID-19. *PLoS ONE* **2021**, *16*(6), e0249499. doi: 10.1371/journal.pone.0249499.
156. Danés, E.; Montagnana, M.; Salvagno, G.L.; Peserico, D.; Pighi, L.; De Nitto, S.; Henry B.M.; Porru, S.; Lippi, G. Evaluación integral de la respuesta humoral después de la vacunación Pfizer BNT162b2 mRNA Covid-19: una serie de tres casos. *Clin Chem Lab Med* **2021**, *59*(9),1585-1591. doi: 10.1515/ccm-20210339.
157. Passariello, M.; Vetrei, C.; Amato, F.; De Lorenzo, C. Interactions of Spike-RBD of SARS-CoV-2 and Platelet Factor 4: New Insights in the Etiopathogenesis of Thrombosis. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 8562. doi: 10.3390/ijms22168562.
158. Nevzorova, T.A.; Mordakhanova, E.R.; Daminova, A.G.; Ponomareva, A.A.; Andrianova, I.A.; Minh, G.L.; Rauova, L.; Litvinov, R.L.; Weisel, J.W. Los complejos inmunes que contienen factor plaquetario 4 inducen la activación plaquetaria seguida de la muerte plaquetaria dependiente de calpaína. *Cell Death Discov* **2019**, *5*, 106. doi: 10.1038/s41420-019-0188-0.
159. McKenzie, S.E.; Taylor, S.M.; Malladi, P.; Yuhan, H.; Cassel, D.L.; Chien, P.; Schwartz, E.; Schreiber, D.C.; Surrey, S.; Reilly, M.P. El papel del receptor Fc humano FcRIIA en el aclaramiento inmune de las plaquetas: Un modelo de ratón transgénico. *J Immunol* **1999**, *162*, 4311-4318. http://www.jimmunol.org/content/162/7/4311.
160. Cuervo, A.R.; Lazarus, A.H. Papel de los receptores de Fcγ en la patogénesis y el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. *J Pediatr Hematol Oncol* **2003**, *25*(Suppl 1), S14S18. doi: 10.1097/00043426-200312001-00004.
161. Lu, Y.; Harada, M.; Kamijo, Y.; Nakajima, T.; Tanaka, N.; Sugiyama, E.; Kyogashima, M.; González, F.J.; Aoyama, T. El receptor activado por el proliferador de peroxisomas atenúa la toxicidad de la dieta alta en

colesterol y los efectos protrombóticos en ratones. *Arch Toxicol* **2019**, *93*(1), 149161. doi: 10.1007/s00204018-2335-4.

162. Kimura, T.; Nakajima, T.; Kamijo, Y.; Tanaka, N.; Wang, L.; Hara, A.; Sugiyama, E.; Tanaka, E.; González, F.J.; Aoyama, T. Cerebroside sulfotransferasa hepática es inducida por la activación de PPAR en ratones. *PPAR Research* **2012**, *2012*, 174932. doi: 10.1155/2012/174932
163. Wang, Y.; Nakajima, T.; González, F.J.; Tanaka, N. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, 2061. doi: 10.3390/ijms21062061.
164. Wang, X.-A.; Zhang, R.; Jiang, D.; Deng, W.; Zhang, S.; Deng, S.; Zhong, J.; Wang, T.; Zhu, L.-H.; Yang, L.; et al. El factor regulador del interferón 9 protege contra la resistencia a la insulina hepática y la esteatosis en ratones machos. *Hepatología* **2013**, *58*(2), 603-16. doi: 10.1002/hep.26368.
165. Zin Tun, G.S.; Gleeson, D.; Al-Joudeh, A.; Dube, A. Hepatitis inmunomediada con la vacuna de Moderna, ya no es una coincidencia pero se confirma. *J Hepatol* **2021**, 5 de octubre. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.031 [Epub antes de la impresión].
166. Dumortiera, J. Lesión hepática después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 basada en ARNm en un receptor de trasplante hepático. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **2022**, *46*, 101743. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101743.
167. Mann, R.; Sekhon, S.; Sekhon, S. Lesión hepática inducida por medicamentos después de la vacuna COVID-19. *Cureus* **2021**, *13*(7), e16491. doi: 10.7759/cureus.16491.
168. Creange, A. ¿Un papel para el interferón beta en el síndrome de Guillain-Barré? *BioDrugs* **2000**, *14*(1), 1-11. doi: 10.2165/00063030-200014010-00001.
169. Ilyas, A.A.; Mithen, F.A.; Dalakas, M.C.; Wargo, M.; Chen, Z.W.; Bielory, L.; Cook, S.D. Anticuerpos contra glicolípidos sulfatados en el síndrome de Guillain-Barré. *J Neurol Sci* **1991**, *105*(1), 108-17. doi: 10.1016/0022510x(91)90126-r.
170. Vanderlugt, C.L.; Miller, S.D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: Implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **2002**, *2*, 85-95. doi: 10.1038/nri724.
171. Kuwahara, M.; Kusunoki, S. Mecanismo y espectro de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica mediada por anticuerpos antiglicolípidos. *Clin Exper Neuroimmunol* **2018**, *9*(1), 65-74. doi: 10.1111/cen3.12452.
172. Kalra, R.S.; Kandimalla, R. Involucrando los picos: el sulfato de heparán facilita la unión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 a ACE2 y potencia la infección viral. *Objetivo del transductor de señal Ther* **2021**, *6*, 39. doi: 10.1038/s41392-021-00470-1.
173. Honke, K. Biosíntesis y función biológica de los sulfoglicolípidos. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* **2013**, *89*(4), 129138. doi: 10.2183/pjab.89.129.
174. Qiu, S.; Palavicini, J.P.; Wang, J.; González, S.N.; Él, S.; Dustin, E.; Zou, C.; Ding, L.; Bhattacharjee, A.; Van Skike, C.E.; et al. La deficiencia de sulfátido de mielina del SNC de inicio en la edad adulta es suficiente para causar neuroinflamación similar a la enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo. *Mol Neurodegen* **2021**, *16*, 64. doi: 10.1186/s13024-021-00488-7.
175. Marcus, J.; Honigbaum, S.; Shroff, S.; Honke, K.; Rosenbluth, J.; Dupree, J.L. El sulfátido es esencial para el mantenimiento de la mielina del SNC y la estructura del axón. *Glia* **2006**, *53*(4), 372-81. doi: 10.1002/glia.20292.
176. Lanz, TELEVISIÓN; Ding, Z.; Ho, P.P.; Luo, J.; Agrawal, A.N.; Srinagesh, H.; Axtell, R.; Zhang, H.; Platten M.; Wyss-Coray, T.; Steinman, L. La angiotensina II mantiene la inflamación cerebral en ratones a través de TGF-beta. *J Clin Invest* **2010**, *120*(8), 2782-94. doi: 10.1172/JCI41709.
177. Letarov, A.V.; Babenko, V.V.; Kulikov, E.E.; Las partículas S1 libres de proteína espiga del SARS-CoV-2 pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la infección por COVID-19. *Bioquímica (Moscú)* **2021**, *86*(3), 257-261. doi: 10.1134/S0006297921030032.
178. Rea, E.M.; Logsdon, A.F.; Hanse, K.M.; Williams, L.M.; Reed, M.J.; Baumann, K.K.; Holden, S.J.; Raber, J.; Bancos, W.A.; Erickson, M.A. La proteína S1 del SARS-CoV-2 cruza la barrera hematoencefálica en ratones. *Nature Neurosci* **2021**, *24*, 368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8.
179. Rodríguez-Pérez, A.I.; Borrajo, A.; Rodríguez-Pallares, J.; Guerra, M.J.; Labandeira-García, J.L. Interacción entre NADPH-oxidasa y Rho-quinasa en la activación microglial inducida por angiotensina II. *Glia* **2015**, *63*, 466e482. doi: 10.1002/glia.22765.

180. Guo, X.; Namekata, K.; Kimura, A.; Harada, C.; Harada, T. El sistema renina-angiotensina regula la neurodegeneración en un modelo de ratón de neuritis óptica. *Am J Pathol* **2017**, *187*(12), 2876-2885. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.012.
181. Maleki, A. Vacunas de ARNm recombinante COVID-19 y efectos secundarios inflamatorios oculares graves: ¿reales o coincidencia? *J Oftálmica Vis Res* **2021**, *16*(3), 490501. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9443.
182. Barone, V.; Camilli, F.; Crisci, M.; Scandellari, C.; Barboni, P.; Lugaresia, A. Neuropatía óptica inflamatoria tras la vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2: Descripción de dos casos. *J Neurol Sci* **2021**, *429*, 118186. doi: 10.1016/j.jns.2021.118186
183. Kaulen, L.D.; Doubrovinskaia, S.; Mooshage, C.; Jordania, B.; Purrrucker, J.; Haubner, C.; Seliger, C.; Lorenz, H.-M.; Nagel, S.; Wildemann, B.; Bendszus, M.; Wick, W.; Schnenberger, S. Enfermedades autoinmunes neurológicas después de las vacunas contra el SARS-CoV-2: una serie de casos. *Eyour J Neurol* **2021**, *00*, 1-9. doi: 10.1111/ene.15147. [En línea antes de la impresión]
184. Khayat-Khoei, M.; Bhattacharyya, S.; Katz, J.; Harrison, D.; Tauhid, S.; Bruso, P.; Houtchens, M.K.; Edwards, K.R.; Bakshi, R.). Vacunación con ARNm contra la COVID-19 que conduce a la inflamación del SNC: una serie de casos. *J Neurol* **2021** Sep 4, 1-14, doi: 10.1007/s00415-021-10780-7. [En línea antes de la impresión.]
185. Jeong, M.; Ocwieja, K.E.; Han, D.; Wackym, P.A.; Zhang, Y.; Brown, A.; Moncada, C.; Vambutas, A.; Kanne, T.; Crain, R.; et al. La infección directa por SARS-CoV-2 del oído interno humano puede decir, disfunción audiovestibular asociada a COVID-19. *Comm Med* **2021**, *1*, 44. doi: 10.1038/s43856-02100044-w.
186. Uranaka, T.; Kashio, A.; Ueha, R.; Sato, T.; Bing, H.; Ying, G.; Kinoshita, M.; Kondo, K.; Yamasoba, T. Expresión de ACE2, TMPRSS2 y furina en el tejido del oído del mouse, y las implicaciones para la infección por SARS-CoV-2. *Laringoscopia* **2021**, *131*(6), E2013-E2017. doi: 10.1002/lary.29324.
187. Rodrigues Figueiredo, R.; Aparecida Azevedo, A.; De Oliveira Penido, N. Asociación positiva entre tinnitus e hipertensión arterial. *Frente Neurol* **2016**, *7*, 171. doi: 10.3389/fneur.2016.00171
188. Sekiguchi, K.; Watanabe, N.; Miyazaki, N.; Ishizuchi, K.; Iba, C.; Tagashira, Y.; Uno, S.; Shibata, M.; Hasegawa, N.; Takemura, R.; et al. Incidencia de cefalea después de la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con antecedentes de cefalea: un estudio transversal. *Cefalalgia* **2021**, 3331024211038654. doi: 10.1177/03331024211038654. [En línea antes de la impresión.]
189. Consoli, S.; Dono, F.; Evangelista, G.; D'Apolito, M.; Travaglini, D.; Onofri, M.; Bonanni, L. Status migrainosus: A potential adverse reaction to Comirnaty (BNT162b2, BioNtech/Pfizer) COVID-19 vaccine case report. *Neurol Sci* **2021** Nov 22, 1-4. doi: 10.1007/s10072-021-05741-x. [En línea antes de la impresión]
190. Huang, Y.; Cai, X.; Canción, X.; Tang, H.; Huang, Y.; Xie, S.; Hu, Y. Esteroides para prevenir la recurrencia de migrañas agudas severas: un metanálisis. *Eur J Neurol*. **2013**, *20*(8), 1184-1190. doi: 10.1111/ene.12155.
191. Lemberger, T.; Staels, B.; Saladino, R.; Desvergne, B.; Auwerx, J.; Wahli, W. Regulación del gen alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas por glucocorticoides. *J Biol Chem* **1994**, *269*(40), 24527-30.
192. Dodick, D.; Silberstein, S. Teoría de la sensibilización central de la migraña: implicaciones clínicas. *Dolor de cabeza* **2006**, *46*(suppl 4), S18291. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x.
193. Mungoven, T.J.; Meylakh, N.; Marciszewski, K.K.; Macefield, V.G.; Macey, P.M.; Henderson, Los Ángeles Cambios microestructurales en el nervio trigémino de pacientes con migraña episódica evaluados mediante resonancia magnética. *J Dolor de cabeza* **2020**, *21*, 59. doi: 10.1186/s10194-020-01126-1.
194. Tronvik, E.; Stovner, L.J.; Helde, G.; Arena, T.; Bovim, G. Tratamiento profiláctico de la migraña con un bloqueador del receptor de angiotensina II: un ensayo controlado aleatorio. *JAMA* **2003**, *289*(1), 65-69. doi:10.1001/jama.289.1.65.
195. Nandha, R.; Singh, H. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis. *Indian J Pharmacol* **2012**, *44*(2), 157160. doi: 10.4103/0253-7613.93840.
196. FDA. Anuncio de la reunión del comité asesor de vacunas y productos biológicos relacionados del 10 de diciembre de 2020; **Año 2021**. <https://www.fda.gov/adv-comités-de-pago/comité-asesor/vacunas-y-productos-biológicos-relacionados-comité-asesor-diciembre-10-2020-reunión-anuncio>. [Consultado el 29 de marzo de 2021].
197. FDA. Anuncio del comité asesor de vacunas y productos biológicos relacionados del 17 de diciembre de 2020; **Año 2021**. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committeecalendar/vaccines->

- and-related-biological-products-advisory-committee-december-17-2020-meetingannouncement. [Consultado el 29 de marzo de 2021].
198. Eviston, T.; Croxson, G.R.; Kennedy, P. G.E.; Hadlock, T.; Parálisis de Krishnan, A.V. Bell: etiología, características clínicas y atención multidisciplinaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2015**, *86*, 13561361. doi: 10.1136/jnnp-2014-309563.
 199. Simone, A.; Heraldo, J.; Chen, A. Miocarditis aguda después de la vacunación con ARNm covid-19 en adultos de 18 años o más. *AMA Intern Med* 4 de octubre de **2021** . doi:10.1001/jamainternmed.2021.5511. [En línea antes de la impresión].
 200. Jain, S.S.; Steele, J.M.; Fonseca, B.; Huang, S.; Shah, S.; Maskatia, S.A.; Buddhé, S.; Misra, N.; Ramachandran, P.; Gaur, L.; et al. MIOcarditis asociada a la vacunación contra la COVID-19 en adolescentes. *Pediatría* **2021**, *148*(5), e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427.
 201. Weikert, U.; Kuhl, Estados Unidos; Schultheiss, H.-P.; Rauch, U. La activación plaquetaria aumenta en pacientes con miocardiopatía: inflamación miocárdica y reactividad plaquetaria. *Plaquetas* **2002**, *13*(8), 487-91. doi: 10.1080/0953710021000057857.
 202. Garg, A.; Seeliger, B.; Derda, A.A.; Xiao, K.; Gietz, A.; Scherf, K.; Sonnenschein, K.; Rosa, I.; Hoeper, M.M.; Welte, T.; et al. MicroRNAs cardiovasculares circulantes en pacientes con COVID-19 en estado crítico. *Eur J Fallo cardíaco*. **2021**, *23*(3), 468-475. doi: 10.1002/ehf.2096.
 203. Qiu, X.-K.; Ma, J. La alteración en el nivel de microRNA-155 corresponde a la gravedad de la enfermedad coronaria. *Scand J Clin Lab Invest* **2018**, *78*(3), 219-223. doi: 10.1080/00365513.2018.1435904.
 204. Wang, C.; Zhang, C.; Liu, L.; A, X.; Chen, B.; Li, Y.; Du, J. Los exosomas que contienen mir-155 derivados de macrófagos suprimen la proliferación de fibroblastos y promueven la inflamación de los fibroblastos durante la lesión cardíaca. *Mol Ther* **2017**, *25*(1), 192-204. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.09.001.
 205. Gavras, I.; Gavras, H. Angiotensina II como factor de riesgo cardiovascular. *J Hum Hypertens* **2002**, *16*(Suppl 2), S2-6. doi: 10.1038/sj.jhh.1001392.
 206. Oudit, G.Y.; Kassiri, Z.; Jiang, C.; Liu, P.P.; Poutanen, S.M.; Penninger, J.M.; Butany, J. Mutación del coronavirus SARS de la expresión e inflamación de la ACE2 miocárdica en pacientes con SARS. *Eur J Clin Invest* **2009**, *39*(7), 618625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.
 207. VaersHome. VAERS. (s.f.). Consultado el 5 de diciembre de 2021 en <https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>.
 208. Lázaro, R.; Klompas, M.; Bernstein, S. Electronic Support for Public Health–Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP: VAERS). Subvención. Informe final, ID de subvención: R18 HS, 17045. **Año 2010**.
 209. Rose, J. Evaluación crítica de la farmacovigilancia de VAERS: ¿es el sistema de notificación de eventos adversos de vaccina (VAERS) de los Estados Unidos un sistema de farmacovigilancia funcional? *Ciencia, Política de Salud Pública y la Ley* **2021**, *3*, 100-129.
 210. McLachlan, S.; Osman, M.; Dube, K.; Chiketero, P.; Choi, Y.; Fenton, N. Análisis de los repositos de muertes por vacunas COVID-19 de la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS). Preprint. **2021** . doi: 10.13140/RG.2.2.26987.26402.
 211. Shin, D.H.; Kim, B.O.R.; Shin, J.E.; Kim, C.-H. Manifestaciones clínicas en pacientes con herpes zóster ótico. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2016**, *273*, 1739d—1743. doi: 10.1007/s00405-015-3756-9.
 212. Kim, C.-H.; Choi, H.; Shin, J.E. Características de la pérdida auditiva en pacientes con herpes zóster ótico. *Medicina* **2016**, *95*(46), e5438. doi: 10.1097/MD.00000000000005438.
 213. Fenton, A.M.; Hammill, S.C.; Rea, R.F.; Bajo, P.A.; Shen, W.-K. Síncope vasovagal. *Annals Intern Med* **2000**, *133*(9), 714-725. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014.
 214. Babic, T.; Browning, K.N. El papel de los neurocircuitos vagales en la regulación de las náuseas y los vómitos. *Eur J Pharmacol.* **2014**, *722*, 38-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.08.047.
 215. Kampf, G. La relevancia epidemiológica de la población vacunada contra el COVID-19 está aumentando. *The Lancet Regional Health - Europa* **2021**, *11*, 100272. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100272.

